



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Lemtrada (alemtuzumab)
we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych
chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-
remisyjnym**
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-9/2015

Data ukończenia: 21 maja 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Genzyme Therapeutics Ltd.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Genzyme Therapeutics Ltd.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014 r., poz. 782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Genzyme Therapeutics Ltd.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014 r., poz. 782) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

ALAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotrasferaza alaninowa
ALM	alemtuzumab
AOTMiT / Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARR	ang. <i>annual relapse rate</i> – roczna częstość rzutów
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
CDSM	ang. <i>clinically definite SM</i> – klinicznie pewne stwardnienie rozsiane
CEM-Cat	fran. <i>Centre d'esclerosi múltiple de Catalunya</i> – Centrum leczenia stwardnienia rozsianego w Katalonii
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego</i>
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EMSP	ang. <i>European Multiple Sclerosis Platform</i> – Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GA	octan glatirameru
HAS	fran. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HPV	ang. <i>Human Papilloma Virus</i> – wirus brodawczaka ludzkiego
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IFN	interferon
IgG	ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina G
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v./IV	ang. <i>intravenous therapy</i> – dożylnie
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MHC	ang. <i>major histocompatibility complex</i> – główny kompleks zgodności tkankowej
m-c	miesiąc
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MSFC	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> – skala oceny funkcji poznawczych w przebiegu SM
MSIF	ang. <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> – Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozsianego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMSS	ang. <i>National Multiple Sclerosis Society</i> – Narodowe Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PASAT	ang. <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i> – test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PPMS	ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i> – pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane
PRMS	ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i> – postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane
PTSR	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
RCT	ang. <i>randomized controlled trials</i> – badanie randomizowane
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RRMS	ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym
s.c./SC	ang. <i>subcutaneous</i> - podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SM	łac. <i>sclerosis multiplex</i> – stwardnienie rozsiane, ang. <i>multiple sclerosis</i> (MS)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum Leków
SPMS	ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> – wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane
TPO	ang. <i>thyroid peroxidase</i> – peroksydaza tarczycowa
TWT 25	ang. <i>foot timed walk test-25</i> – czas przejścia 25 stóp (7,6 m)
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	ang. <i>United States of America</i> – Stany Zjednoczone Ameryki Północnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	15
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	19
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	19
2.5.2. Status rejestracyjny	20
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	20
3. Ocena analizy klinicznej	22
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	22
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	22
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	27
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	27
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	29
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	29
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	29
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	34
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	60
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	60
4. Ocena analizy ekonomicznej	62
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	62
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	62
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	66
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	66
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	66
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	67
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	70
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	72
5. Ocena analizy wpływu na budżet	73
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	84
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	84
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	88
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	89
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	91
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	91
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	92
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	93
9.1. Rekomendacje kliniczne	93
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	93
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	94
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	95
11. Opinie ekspertów.....	96
12. Kluczowe informacje i wnioski	97
13. Źródła.....	101
14. Załączniki	102

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 16.03.2015, MZ-PLA-4610-444(6)/KK/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Lemtrada (alemtuzumab), 12 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., kod EAN 5909991088156

Wnioskowane wskazanie: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Genzyme Therapeutics Ltd.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Genzyme Therapeutics Ltd.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Delfarma Sp. z o.o. - MabCampath
2. Genzyme Europe BV - MabCampath

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Bayer Pharma AG – Betaferon (interferon beta-1b)
 2. Biogen Idec Ltd – Avonex (interferon beta-1a), Plegridy (peginterferon beta-1a)
 3. Merck Serono Europe Ltd. – Rebif (interferon beta-1a)
 4. Novartis Europharm Limited – Extavia (interferon beta-1b)
 5. Sanofi Aventis Groupe – Aubagio (teriflunomidum)
 6. Schering AG - Betaferon (interferon beta-1b)
 7. Teva Pharmaceuticals – Copaxone (octan glatirameru)
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab), 12 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., kod EAN 5909991088156 we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym został przekazany do AOTMiT dnia 16 marca 2015 r. pismem znak MZ-PLA-4610-444(6)/KK/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015, poz. 345).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych (dane analiz po spełnieniu wymagań minimalnych):

- [REDAKTOWANE], Jachimowicz M. Lemtrada[®] (alemtuzumab) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. Wersja 1.1. Warszawa, 10 września 2014 r.
- [REDAKTOWANE] Lemtrada[®] (alemtuzumab) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym – analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. Warszawa, 27 kwietnia 2015 r.
- [REDAKTOWANE] Lemtrada[®] (alemtuzumab) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.2. Warszawa, 27 kwietnia 2015 r.
- [REDAKTOWANE] Lemtrada[®] (alemtuzumab) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym – analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.2. Warszawa, 27 kwietnia 2015 r.

W ramach zlecenia, Minister zwrócił się również do Agencji z prośbą o szczegółowe przeanalizowanie zasadności utrzymania zapisów punktu 3. Programu lekowego, tj. Punkтового systemu kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego:

- w zakresie dotyczącym czasu trwania choroby pacjentów kwalifikowanych do leczenia, tj. podpunkt 1)
- stanu neurologicznego w okresie międzyrzutowym (w skali EDSS) pacjentów kwalifikowanych do leczenia, tj. podpunkt 3),

biorąc pod uwagę kryteria kwalifikacji oraz wyniki badań klinicznych dla leku Lemtrada przedstawione przez wnioskodawcę.

Agencja odniosła się do tej prośby, zamieszczając stosowne uwagi w rozdziale 7. Uwagi do zapisów programu lekowego.

Pismem z dnia 8 kwietnia 2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-9/KD_TG/2015, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388). Pismem z dnia 30 kwietnia 2015 r., znak MZ-PLR-4610-852(6)/MKR/14, Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji odpowiedź wnioskodawcy, w którym odniósł się on do uwag Agencji. Wnioskodawca wykonał analizy dla aktualnej, deklarowanej we wniosku refundacyjnym ceny zbytu netto oraz skorygował błędne odwołania w arkuszu MS Excel. Ponadto skorygował obliczenia z uwzględnieniem aktualnej wartości prognozy opłacalności.

Tabela 1. Zestawienie zgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi

Niespełnione wymaganie z rozporządzenia o wymaganiach minimalnych	Czy uzupełniono (TAK/NIE)
Aktualność analiz	
Stwierdzono niezgodność ceny technologii wnioskowanej deklarowanej we wniosku z ceną technologii wnioskowanej przyjętą w analizach. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).	TAK
W ramach analizy ekonomicznej	
Analiza wrażliwości w analizie ekonomicznej nie zawiera oszacowań dla skrajnych częstości rzutów. Z powodu błędnego odwołania w arkuszu MS Excel zmiana częstości rzutów nie ma wpływu na wynik końcowy. Analiza wrażliwości musi zawierać wyniki uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).	TAK

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Dotychczas alemtuzumab był oceniany w Agencji jeden raz, jednak w innym niż analizowane wskazaniu tj. leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas przedmiotem oceny Agencji były inne produkty lecznicze stosowane w I linii leczenia stwardnienia rozsianego (SM). Dotyczyły one technologii finansowanych obecnie ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”: octan glatirameru (produkt leczniczy Copaxone), interferonu beta-1a (Avonex – podanie domięśniowe i Rebif – podanie podskórne) oraz interferonu beta-1b (produkt leczniczy Betaferon i Extavia). Oceniano również substancję fumaran dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera), który nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

Szczegółowe przedstawienie powyższych stanowisk znajduje się w poniższej tabeli

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Interferon beta -1a (Avonex, Rebif)		
Stanowisko RP nr 204/2014 z dn. 7 lipca 2014 r. Rek. Prezesa Agencji nr 167/2014 z dn. 7 lipca 2014 r.	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rebif (interferonum beta-1a), we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, z wydawaniem go pacjentom bezpłatnie w okresie dłuższym niż 60 miesięcy, pod warunkiem potwierdzenia w każdym z przypadków, że terapia jest skuteczna i bezpieczna, w oparciu o powszechnie przyjęte kryteria kliniczne. (...)</p> <p>Uzasadnienie: Stosowanie interferonów, w tym interferonu beta-1a jest powszechnie akceptowaną i przyjętą technologią we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Na podstawie wielośrodowego badania randomizowanego o wysokiej jakości oraz licznych, kilkunastoletnich obserwacyjnych badań klinicznych udokumentowano, że stosowanie interferonów w I linii leczenia, w tym także interferonu beta-1a, w pływ m. in. na zmniejszenie średniej liczby rzutów choroby (wydłuża czasokres między rzutami), na ich przebieg oraz opóźnia lub łagodzi progresję objawów neurologicznych, a tym samym stopnia</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rebif (interferonum beta-1a), (...), we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami, w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rebif (interferonum beta-1a), (...), we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, z wydawaniem go pacjentom bezpłatnie, w okresie dłuższym niż 60 miesięcy, pod warunkiem potwierdzenia w każdym z przypadków, że terapia jest skuteczna i bezpieczna, w oparciu o powszechnie przyjęte kryteria kliniczne.</p> <p>Wydłużenie okresu leczenia pacjenta w ramach znowelizowanego programu lekowego z zastosowaniem wnioskowanej technologii wiąże się ze znacznym wzrostem wydatków ze strony płatnika publicznego. Prezes Agencji uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający dla zapewnienia efektywności kosztowej terapii. W celu uzyskania takiej efektywności z chwilą wydłużenia czasu podawania leku, wnioskodawca powinien zapewnić korzystniejsze warunki zakupu leku dla świadczeniodawców.</p> <p>Wprowadzenie wnioskowanej zmiany do programu lekowego, polegającej na wydłużeniu terapii ponad 60. miesiąc, nie może się wiązać z zastrzeżeniem kryteriów włączenia chorych do programu.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP nr 131/2014 z dn. 5 maja 2014 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 116/2014 z dn. 5 maja 2014 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avonex (interferon beta-1a), (...) we wskazaniu: ocena zasadności prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 mies. preparatem Avonex (IFNB-1a i.m.) w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem określenia kryteriów zakończenia leczenia, w razie braku skuteczności leczenia, analogicznie do kryteriów określonych przez NICE w 2013 r.</p> <p>Uzasadnienie: Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie IFN-beta, głównie jako leczenia w I linii (...)</p>	<p>Zalecenia: „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Avonex (interferon beta-1a), (...), w prowadzeniu leczenia immunomodulującego powyżej 60 mies. w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.”</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP uważa, że dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 mies. IFNB-1a w RRMS.</p> <p>W opinii ekspertów klinicznych brak jest argumentów przeciw finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego. Zastosowanie IFNB (w tym wnioskowanej technologii) jest terapią I-ego wyboru w leczeniu RRMS (...)</p>
Interferon beta-1b (Betaferon, Extavia)		
<p>Stanowisko RP nr 221/2014 z dn. 21 lipca 2014 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 172/2014 z dn. 21 lipca 2014 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Extavia (interferon beta-1b), (...), we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G 35) (zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego leczenia SM ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy), (...) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie - pod warunkiem potwierdzenia w każdym z przypadków, że terapia jest skuteczna i bezpieczna, w oparciu o powszechnie przyjęte kryteria kliniczne. Rada nie wnosi uwag do programu lekowego. Rada wnosi o przedstawienie instrumentu podziału ryzyka, zapewniającego uzyskanie poziomu efektywności kosztowej</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 mies. Interferonem beta-1b w leczenie stwardnienia rozsianego.</p> <p>W opinii ekspertów klinicznych brak jest argumentów przeciw finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego. Zastosowanie wnioskowanej technologii jest terapią I-ego wyboru w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci MS, zaś dotychczas obowiązujące administracyjne ograniczenia czasowe nie mają uzasadnienia klinicznego. Leczenie interferonem beta-1b powinno być kontynuowane tak długo jak utrzymuje się jednoznaczny efekt terapeutyczny i nie występują działania niepożądane. Jednak ostrożna i dokładna kwalifikacja pacjentów do programu lekowego jest wskazana i konieczna, gdyż wysokie koszty leku i znaczna grupa potencjalnych chorych prowadzi do zaangażowania olbrzymich środków finansowych NFZ.</p> <p>Rada zwraca uwagę, że koszt ICUR (...) jest wyższy w oszacowaniu AOTM, niż przedstawiony przez wnioskodawcę i przekracza próg efektywności kosztowej zapisany w ustawie.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Extavia (interferon beta-1b), (...), w ramach istniejącej grupy limitowej 1024.5, Interferonum beta 1b, w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”, ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na zasadność wprowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy interferonem beta-1b w terapii postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego.</p> <p>W opinii ekspertów klinicznych brak jest argumentów przeciw finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego bez ograniczeń długości trwania terapii. Zastosowanie wnioskowanej technologii jest terapią I-ego wyboru w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (...), zaś dotychczas obowiązujące administracyjne ograniczenia czasowe nie mają uzasadnienia klinicznego.</p> <p>Także polskie i zagraniczne rekomendacje kliniczne podkreślają, że leczenie interferonem beta-1b powinno być kontynuowane tak długo, jak utrzymuje się jednoznaczny efekt terapeutyczny i nie występują działania niepożądane.</p>
<p>Stanowisko RP nr 174./2014 z dn. 9 czerwca 2014 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 147/2014 z dn. 9 czerwca 2014 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon (interferon beta-1b), (...), powyżej 60 miesięcy, we wskazaniach: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby, w ramach (...) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada nie wnosi uwagi do programu lekowego</p> <p>Uzasadnienie: (...) Betaferon (interferon beta-1b) jest jednym z kilku głównych leków stosowanych</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon, interferonum beta-1b, (...), w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon (...) i wydawanie go pacjentom w ramach istniejącej grupy limitowej bezpłatnie w ramach tego programu powyżej 60. miesiąca terapii, we wskazaniu: u pacjentów</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	w I linii leczenia stwardnienia rozsianego (MS). Skuteczność stosowania leku w okresie kilkunastoletnim została częściowo wykazana w badaniach klinicznych i uważa się iż u części osób terapia tym preparatem zmniejsza chorobowość i śmiertelność pacjentów z MS.	z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby. W opinii polskich ekspertów klinicznych, finansowanie terapii produktem leczniczym Betaferon powyżej 60 miesięcy, jest celowe pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia
Interferon beta		
Stanowisko RK nr 86/2011 z dn. 26 września 2011 r. Rek. Prezesa Agencji nr 71/2011 z dn. 26 września 2011 r. ¹	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do zlecenia, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych <u>Uzasadnienie:</u> Rada podtrzymuje pozytywne stanowisko odnośnie finansowania Interferon beta-1a w ramach TPZ leczenia stwardnienia rozsianego. Zmiany w zapisach TPZ dotyczą min. obniżenia wieku dla terapii poniżej 16 roku życia i wydłużenia maksymalnego czasu leczenia do 5 lat.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych. <u>Uzasadnienie:</u> W ramach terapeutycznych programów zdrowotnych, Wnioskowy projekt programu zdrowotnego poprawia obecną sytuację w zakresie dostępu pacjentów do terapii, poprzez rozszerzenie grupy docelowej (...)
Stanowisko RK nr 85/2011 z dn. 26 września 2011 r. Rek. Prezesa Agencji nr 70/2011 z dn. 26 września 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych. <u>Uzasadnienie:</u> Negatywne stanowisko Rady ma umożliwić kwalifikację jako świadczenia gwarantowanego nowej, poprawionej wersji programu	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych, świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, mając na uwadze prace nad nowelizacją programu zdrowotnego „leczenie stwardnienia rozsianego”, oraz zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych (...), świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących..
Uchwała RK nr 01/2007 z dnia 23 sierpnia 2010 r.	<u>Uchwała:</u> Rada rekomenduje finansowanie Interferon beta 1-a ze środków publicznych pod następującymi warunkami: ograniczenia kosztów zakupu leków; ograniczenia stosowania interferonu beta do grupy pacjentów mogących uzyskać największą korzyść zdrowotną; prowadzenia dobrej, niezależnej oceny efektywności praktycznej i kosztów stosowanej terapii w oparciu o rejestr pacjentów. <u>Uzasadnienie:</u> Interferon beta 1-a to interwencja o udowodnionej, ale niskiej efektywności klinicznej i niskiej opłacalności.	nd
Octan glatirameru (Copaxone)		
Stanowisko RP nr 130/2014 z dn. 5 maja 2014 r. Rek Prezesa Agencji nr 117/2014 z dn. 5 maja 2014 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 20 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), kod EAN 5909990071065 we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Copaxone (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), kod EAN 5909990071065 we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy. <u>Uzasadnienie:</u> Copaxone jest podstawowym lekiem stosowanym w I linii leczenia stwardnienia rozsianego

¹ W tym produktów leczniczych: Avonex, Rebif i Betaferon – przyp. analityka.

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p><u>Uzasadnienie:</u> Copaxone jest podstawowym lekiem stosowanym w I linii leczenia stwardnienia rozsianego (MS). Skuteczność stosowania leku w okresie kilkuletnim została dokładnie określona w badaniach klinicznych i terapia tym preparatem zmniejsza chorobowość i śmiertelność pacjentów z MS.</p> <p>W opinii wszystkich krajowych ekspertów klinicznych, celowe jest finansowanie terapii immunomodulującej SM powyżej 60 miesięcy, pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia (...)</p>	<p>(MS). Skuteczność stosowania leku w okresie kilkuletnim została potwierdzona w badaniach klinicznych i terapia tym preparatem spowalnia postęp choroby i niepełnosprawności pacjentów. Większość obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych zaleca stosowanie terapii tak długo, jak długo jest ona skuteczna, bez narzuconych ograniczeń czasowych..</p>
<p>Stanowisko RP nr 47/2012 z dn. 13 sierpnia 2012 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 39/2012 z dn. 13 sierpnia 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada opiniuje pozytywnie finansowanie octanu glatirameru w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu "Leczenie stwardnienia rozsianego", z wykreśleniem w kryteriach kwalifikacji do leczenia octanem glatirameru zapisu "przeciwwskazania do stosowania interferonów beta", z obniżeniem wieku pacjentów kwalifikowanych do leczenia z 18 do 12 lat.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uważa, że rozszerzenie obecnie funkcjonującego programu lekowego jest wystarczające i nie ma potrzeby tworzenia nowego programu dla octanu glatirameru</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) refundacją w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego”.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”. Prezes Agencji uważa, że rozszerzenie obowiązującego programu jest wystarczające i nie ma powodu do tworzenia nowego programu.</p>
<p>Uchwała RK Nr 42/11/2008 z dn. 6 sierpnia 2008 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych Copaxonu (octan glatirameru) w leczeniu II rzutu stwardnienia rozsianego w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji terapii interferonami α lub β, a w przypadku bardzo wyraźnego obniżenia kosztów zakupu, także w leczeniu I rzutu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Octan glatirameru ma efektywność kliniczną podobną do interferonów, korzystnie wpływa na szereg wskaźników klinicznych charakteryzujących przebieg choroby i jest uwzględniany w zaleceniach dotyczących terapii stwardnienia rozsianego. Istnieje grupa pacjentów, którzy nie tolerują leczenia interferonami lub leczenie to jest u nich nieskuteczne. (...)</p>	<p style="text-align: center;">bd</p>
Fumaran dimetylu (Tecfidera)		
<p>Stanowiska RP nr 351/2014 i 352/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 250/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecfidera (...), we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Obecnie, dobrej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczność fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w porównaniu z placebo. Co istotne, jest to lek stosowany doustnie. Brak jest dowodów naukowych dobrej jakości, pochodzących z bezpośrednich badań porównawczych, wskazujących jednoznacznie na przewagę leczenia fumaranem dimetylu nad komparatorami stosowanymi w leczeniu stwardnienia rozsianego. (...) Brak jest wyników obserwacji długoterminowej chorych leczonych fumaranem dimetylu. Porównania z innymi komparatorami mają wyłącznie charakter pośredni (...). W analizach farmakoekonomicznych zwraca uwagę bardzo wysoki koszt terapii</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tecfidera (...), we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Obecnie, na temat efektywności klinicznej fumaranu dimetylu względem aktywnej terapii w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, można wnioskować jedynie na podstawie wyników porównania pośredniego lub metaanalizy sieciowej, które ze względu na ograniczenia metodyczne mogą być obciążone pewnym stopniem niepewności. Prezes Agencji zwraca uwagę na konieczność przeprowadzenia badań klinicznych nakierowanych na porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z aktywnym komparatorem, w których jednoznacznie potwierdzono by skuteczność fumaranu dimetylu.</p> <p>Dodatkowo, Prezes Agencji zwraca uwagę na wysoki koszt terapii fumaranem dimetylu w porównaniu do innych refundowanych obecnie technologii lekowych w ocenianym wskazaniu. (...)</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Teriflunomidum (Aubagio)		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2015 z dnia 13 kwietnia 2015 r.</p> <p>Rekomendacja nr 30/2015 z dnia 13 kwietnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Aubagio (teriflunomide), tabl. powł., 14 mg, 28 tabl., kod EAN 5909991088170, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)”, we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym.</p> <p>Uzasadnienie: Teryflunomid został zarejestrowany w Unii Europejskiej pół roku temu (wrzesień 2014 r.) i wiedza na jego temat jest dość skąpa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność teryflunomidu w odniesieniu do innych leków stosowanych w I linii leczenia dorosłych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym tj. do octanu glatirameru oraz interferonu beta-1b. Brak jest wystarczających danych dotyczących skuteczności klinicznej teryflunomidu dla podgrupy pacjentów z wysoce aktywną lub szybko postępującą postacią rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego, w porównaniu do natalizumabu i fingolimodu, dlatego teryflunomid nie jest dla tej grupy rekomendowany przez NICE i SMC. Badania rejestracyjne wskazują na skuteczność teryflunomidu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, w porównaniu z placebo - istotnie niższy roczny wskaźnik rzutów choroby (badania TOWER, TEMSO, O'Connor 2006). Z pojedynczego badania, wykonanego na niewiele kiej populacji chorych, porównującego teryflunomid z interferonem beta-1a s.c. (badanie TENERE), wynika, że skuteczność obu technologii była podobna. Istotnie statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami na korzyść teryflunomidu uzyskano jedynie dla 2 podpunktów punktu końcowego: oceny satysfakcji z leczenia wg kwestionariusza TSQM. Zaletą leku jest jego doustna droga podania, ale należy podkreślić, że teryflunomid obarczony jest specyficznymi czynnikami ryzyka takimi jak: teratogenność, zwiększenie ciśnienia tętniczego, łysienie. Charakteryzuje się długim okresem półtrwania (około 19 dni), co utrudnia kontrolę ewentualnych działań niepożądanych oraz zwiększa możliwość interakcji lekowych. Przy braku dowodów na wyższą korzyść kliniczną teryflunomidu względem innych dostępnych opcji terapeutycznych, bardzo wysoki koszt terapii teryflunomidem nie jest uzasadniony. Ponadto, koszt teryflunomidu jest ponad trzydziestokrotnie wyższy od leflunomidu. Teryflunomid jest refundowany w 11 krajach, ale w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Aubagio, teriflunomide, tabl. powł., 14 mg, 28 tabl., kod EAN 5909991088170, stosowanego w I-szej linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, nie widzi uzasadnienia dla objęcia refundacją leku Aubagio (teriflunomid) w ramach proponowanego programu lekowego i z proponowaną ceną zbytu netto. Co prawda wykazano dla teryflunomidu efektywność kliniczną zbliżoną do interferonu beta 1-a w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS), jednak jego skuteczność w wysoce aktywnej i szybko postępującej postaci choroby dla teryflunomidu udowodniona, na co wskazują również rekomendacje NICE i SMC. Wobec istnienia innych opcji terapeutycznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych, które możliwe są do zastosowania także w wysoce aktywnym i szybko postępującym RRMS, w ocenie Prezesa niezasadne byłoby wprowadzenie do refundacji kolejnego leku, którego zastosowanie nie byłoby tak kompleksowe. Z uwagi na wątpliwości dotyczące sposobu modelowania, a także rozbieżności danych wykorzystywanych w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet płatnika, ocena rzeczywistej efektywności kosztowej leku i generowanego przez jego refundację obciążenia dla budżetu jest utrudniona.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: G35 – Stwardnienie rozsiarne

Stwardnienie rozsiarne (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsiarnych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Powszechnie uważa się, że SM jest chorobą demielinizacyjną o charakterze autoimmunologicznym, gdzie mielina stanowi pierwotny cel agresji nieprawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego gospodarza. Na początku choroby najczęstsza jest postać z rzutami i remisjami, która przechodzi w postać wtórnie postępującą. Ponieważ choroba ma charakter przewlekły i postępujący oraz dotyczy młodych ludzi, powodowana nią niesprawność stanowi duży problem społeczny.

Opieka nad chorym na SM jest złożona i często wymaga współpracy neurologa z innymi specjalistami. Nie jest znane leczenie przyczynowe. Terapia obejmuje:

- leczenie objawowe, łagodzące objawy choroby;
- leczenie rzutów choroby, łagodzące ich następstwa;
- leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby.


W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsiarnego, wyróżnia się cztery najbardziej charakterystyczne postacie choroby (szczegóły zostały opisane poniżej – w części *Klasyfikacja*). Kryterium dla tego podziału stanowi charakter występujących objawów klinicznych i przebieg narastania deficytu neurologicznego.

Epidemiologia

Populacja chorych w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. U kobiet częstość występowania SM jest od 1,4 do 3,1 razy wyższa niż u mężczyzn. Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys., zaś roczna zapadalność na stwardnienie rozsiarne w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób. Stwardnienie rozsiarne dotyka 2,5 mln osób na całym świecie, z czego około 500 tys. przypadków występuje w Europie, a około 400 tys. w Stanach Zjednoczonych. Częstość występowania SM w Europie wynosi 83 na 100 tys. mieszkańców. Choroba ujawnia się najczęściej w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym i starszym wieku. Ze względu na różnice w metodach diagnostycznych oraz konieczność stosowania w dużych populacjach subiektywnych klinicznych kryteriów rozpoznania SM, całkowita liczba przypadków choroby na danym terenie nie jest dokładna.

Liczba dorosłych osób chorujących na RRMS w Polsce jest trudna do określenia ze względu na brak wiarygodnego rejestru chorych. Szacuje się, że liczba ta może wynosić nawet kilkadziesiąt tysięcy. Zgodnie z oszacowaniami ekspertów około 16 tysięcy osób (43/100 tys. osób) mogłoby stosować leczenie immunomodulujące w Polsce.

Tabela 3. Informacje o epidemiologii pozyskane od ekspertów

Ekspert	Dane epidemiologiczne
Prof. D. Ryglewicz – Konsultant Krajowy w dz. neurologii	SM: Zapadalność: 3,0 – 3,5 / 100 000 Chorobowość: 100 / 100 000 Liczba zdiagnozowanych pacjentów rocznie: 1 200 RRMS: Liczba zdiagnozowanych pacjentów rocznie: 900 (z czego 90 – 180 z wysoko aktywną postacią)
	RRMS: Zapadalność: 1 100 – 1 700 Liczba zdiagnozowanych pacjentów rocznie: 1 100 – 1 200

Etiologia i patogeneza

Istotę choroby stanowi przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego prowadzący do powstawania ognisk demielinizacyjnych (inaczej zwanych blaszkami lub plakami). Przypuszczalnie przyczynami rozwoju SM są przetrwałe infekcje powolnymi lub utajonymi wirusami, które przy istnieniu genetycznie uwarunkowanej lub nabytej względnej niewydolności immunologicznej, prowadzić

mogą do wyzwolenia autoantygenów, wpływających na rozwój autoimmunologicznego procesu chorobowego (...) Komórkowa odpowiedź limfocytów T (CD4+ następnie CD8+), limfocytów B oraz makrofagów objawia się destrukcją komórek oligodendroglu i okołonaczyniowymi zmianami zapalnymi zlokalizowanymi głównie w substancji białej rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych. Uszkodzenia w postaci zmiennie rozrzuconych ognisk w śródmózgowiu, moście i mózdzku doprowadzają do zróżnicowanych zespołów objawów klinicznych.

Klasyfikacja

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów, rozróżniamy następujące postacie:

- rzutowo-remisyjną (ang. *Relapsing-Remitting MS*, RRMS);
- pierwotnie postępującą (ang. *Primary Progressive MS*, PPMS);
- wtórnie postępującą (ang. *Secondary Progressive MS*, SPMS), rozwijającą się w przebiegu RRMS, postępującą z nakładającymi się rzutami.

1. Postać rzutowo-remisyjna (ang. *relapsing remitting MS*; RRMS)

Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych objawów neurologicznych, które trwają powyżej 24 godz., gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia (najczęściej należy wykluczyć przypadki, gdy pogorszenie nastąpiło w przebiegu gorączki spowodowanej infekcją, albo mogące powstać w wyniku ostrego przegrzania organizmu przy gwałtownym przemęczeniu, po gorącej kąpeli, a także w wyniku urazu czy stresu). W tej postaci, po okresie utrzymywania się przez pewien czas objawów deficytu, następuje poprawa i wycofywanie się objawów chorobowych. Jest to najczęstsza postać choroby.

2. Postać pierwotnie postępująca (ang. *primary progressive MS*; PPMS)

W tej postaci proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu klinicznego. Tempo narastania deficytu neurologicznego jest indywidualne dla każdego chorego. W takich przypadkach badania laboratoryjne i radiologiczne nie wykazują dużej aktywności chorobowej.

3. Postać wtórnie postępująca, będącą wypadkową dwóch wyżej wymienionych (ang. *secondary progressive MS*; SPMS)

W tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego.

4. Postać pierwotnie postępująca z rzutami (ang. *progressive relapsing MS*; PRMS)

Obejmuje przypadki, gdy następuje powolne narastanie objawów chorobowych, a okresy pogorszenia, spełniające kryteria rzutu, występują sporadycznie.

Oprócz czterech ww. głównych postaci mogą występować jeszcze inne, zazwyczaj będące ich szczególną wypadkową. Obecnie zdiagnozowanie pewnego klinicznie przypadku stwardnienia rozsianego opiera się na jednoczesnym stwierdzeniu występowania cech wielogniskowego uszkodzenia układu nerwowego.

Tabela 4. Objawy występujące w przebiegu SM

Objaw	Częstość występowania (%)	
	kiedykolwiek	na początku choroby
niedowładny piramidowy	90	25
zaburzenia czucia	85	35
zaburzenia koordynacji	70	15
zaburzenia kontroli zwieraczy	65	1
zaburzenia ostrości widzenia	60	15
zawroty głowy	60	25

Objaw	Częstość występowania (%)	
	kiedykolwiek	na początku choroby
oczopląs	50	5
skurcze mięśniowe	50	1
zespół zmęzeniowy	50	2
podwójne widzenie	30	8
dyzartria	25	1
dysfagia	10	0

Ponadto istnieją warianty SM, charakteryzujące się gorszym niż postać klasyczna rokowaniem. Należą do nich:

- postać Marburga, czyli wariant choroby ciężki, szybko postępujący (w ciągu kilku dni lub kilku tygodni), prowadzący do niepełnosprawności łącznie ze zgonem na tle niedowładu czterokończynowego, z zajęciem ośrodka oddechowego w pniu mózgu;
- neuropatia Devica, od postaci typowej odróżniająca się lokalizacją ognisk demielinizacji w rdzeniu kręgowym; typowo występuje zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego; 30% chorych w krótkim czasie umiera z powodu zajęcia ośrodka oddechowego i wystąpienia zaburzeń oddychania, u pozostałych przebieg choroby ma najczęściej charakter rzutowo-remisyjny.

Obraz kliniczny

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) objawów SM należą: spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia². Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest, rozwijające się w przeciągu 2-3 dni, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Jest ono często pierwszym objawem choroby, ale może też rozwinąć się w trakcie jej trwania. (...) „Zaburzenia widzenia często połączone są z bólem pozagałkowym, które mają przeważnie charakter jednostronny. W 90% przypadków objawy mijają samoistnie po 2 tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej. (...) Zakres objawów stwardnienia rozsianego obejmuje dodatkowo: niedowłady piramidowe; zaburzenia czucia (mrowienie); zaburzenia widzenia; zaburzenia koordynacji (opisywanych często jako uczucie chwiejności); zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy”.

W ocenie stanu klinicznego chorych na SM najczęściej stosuje się skalę EDSS oraz (rzadziej) MSFC. Szczegóły dotyczące tych skal przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Główne skale stosowane w ocenie stanu klinicznego chorych na SM

Nazwa skali	Opis skali
Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>) EDSS	Ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia. Według skali: 0.0 Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS („functional systems” – układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku); 1.0 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS 1.5 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS; 2.0 Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1); 2.5 Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1); 3.0 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) a bo z łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1); 3.5 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, a bo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1); 4.0 W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub

² <http://www.ptsr.org.pl/pl/?poz=Top/A/20> (data dostępu:30.03.2015)

Nazwa skali	Opis skali
	<p>odpoczynku;</p> <p>4.5 W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia, mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) a bo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <p>5.0 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4;</p> <p>5.5 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni);</p> <p>6.0 Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3);</p> <p>6.5 Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).</p> <p>7.0 Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5);</p> <p>7.5 Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach);</p> <p>8.0 Zasadniczo chory jest ograniczony do łóżka lub fotela albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle ki ka FS jest w stopniu 4);</p> <p>8.5 Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwojema kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach);</p> <p>9.0 Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4);</p> <p>9.5 Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/polykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4);</p> <p>10.0 Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.</p>
<p>Złożona Skala Oceny Czynności/ Sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>) MSFC</p>	<p>Ocena układu motorycznego i funkcji poznawczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) badanie kończyn dolnych odbywa się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (T25FW), b) badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadających im otworach (test 9-hole peg) c) do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (PASAT).

Diagnostyka

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym.

Rzut SM definiuje się, jako wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające ≥ 24 h, które powoduje pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS. Objaw lub objawy, które pojawiły się w czasie rzutu, mogą ustąpić całkowicie, często jednak poprawa jest tylko częściowa i pozostaje zwykle pewien ubytek neurologiczny. Kolejne rzuty prowadzą zwykle do narastania niesprawności.

W diagnostyce SM w celu wykazania rozproszenia ognisk uszkodzenia w przestrzeni i w czasie stosuje się:

- badanie neurologiczne – badanie fizykalne, które sprawdza jaki wpływ choroba ma na ruch, odruchy i umiejętności sensoryczne;
- badania MRI (ang. *Magnetic Resonance Imaging*);
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego drogą punkcji lędźwiowej (badanie na obecność prążków oligoklonalnych);
- badania potencjałów wywołanych – ang. *Evoked Potentials* (wzrokowe, pniowe, somatosensoryczne).

Do diagnostyki SM stosuje się obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod kierunkiem Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw MS. Obecnie w diagnostyce wykorzystuje się zmodyfikowane kryteria – rewizja 2005 oraz 2010 (modyfikacja *Polmana et al.*).

Leczenie i cele leczenia

Leczenie stwardnienia obejmuje terapię:

- 1) rzutów choroby, które ma na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia;
- 2) leczenia modyfikującego przebieg choroby, mającego na celu zmniejszenie częstości występowania rzutów oraz wydłużenie czasu trwania remisji, co jest związane ze spowolnieniem postępu niepełnosprawności: leki immunomodulujące, leki immunosupresyjne;
- 3) leczenia objawowego, związanego ze znoszeniem objawów choroby takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

Przebieg naturalny i rokowanie

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRMS może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępująca) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, stopniowym narastaniem objawów neurologicznych i stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego.

Źródło: Analiza weryfikacyjna Agencji AOTMiT-OT-4351-6/2015

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Lemtrada (alemtuzumab), 12 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., kod EAN 5909991088156
Substancja czynna	alemtuzumab
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania	<p>Alemtuzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne wytwarzane metodą rekombinacji DNA i skierowane przeciw gβ koproteinie błony komórkowej CD52 o masie 21–28 kD. Alemtuzumab to przeciwciało IgG1 kappa zawierające regiony zmienne oraz stałe ludzkiego przeciwciała, a także regiony determinujące dopasowanie z mysiego (szczurzego) przeciwciała monoklonalnego. Przybliżona masa cząsteczkowa przeciwciała to 150 kD.</p> <p>Alemtuzumab wiąże się z antygenem CD52 obecnym w dużych ilościach na powierzchni limfocytów T (CD3 +) oraz B (CD19 +), a także, w mniejszych ilościach, na powierzchni komórek NK, monocytów i makrofagów. Ilość antygenu CD52 na powierzchni neutrofilów, komórek plazmatycznych i komórek macierzystych szpiku kostnego jest niewielka lub niewykrywalna. Alemtuzumab działa poprzez cytolizę komórkową zależną od przeciwciał oraz lizę zależną od układu dopełniacza następujące po związaniu z powierzchnią limfocytów T oraz B.</p> <p>Mechanizm działania terapeutycznego produktu leczniczego LEMTRADA w przypadku stwardnienia rozsianego nie został w pełni wyjaśniony. Jednakże badania wskazują na oddziaływanie o charakterze immunomodulacyjnym w drodze zmniejszenia liczebności i odtworzenia populacji limfocytów, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none">- zmianę po leczeniu liczebności, odsetka i właściwości niektórych podgrup limfocytów- zwiększenie udziału podgrupy regulatorowych limfocytów T- zwiększenie udziału podgrupy limfocytów T oraz B pamięci- przejściowy wpływ na składniki odporności wrodzonej (tj. neutrofile, makrofagi, komórki NK) <p>Zmniejszenie liczby limfocytów T oraz B w krwioobiegu wywoływane przez produkt leczniczy LEMTRADA i następujące po tym odtworzenie populacji może zmniejszać ryzyko nawrotu choroby, co ostatecznie opóźnia jej progresję.</p>

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 12.09.2013 r. 2. 12.09.2013 r.
Wnioskowane wskazanie	I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka produktu leczniczego LEMTRADA to 12 mg na dobę podawane w postaci infuzji dożyłnej przez 2 kursy leczenia. Początkowy kurs leczenia: 12 mg na dobę przez 5 kolejnych dni (całkowita dawka 60 mg). Drugi kurs leczenia: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg) podawane 12 miesięcy po początkowym kursie leczenia. <u>Premedykacja</u> Przez wszystkie 3 pierwsze dni każdego kursu leczenia, bezpośrednio przed podaniem produktu leczniczego LEMTRADA, należy stosować u pacjentów premedykację kortykosteroidami. W badaniach klinicznych u pacjentów stosowano premedykację z użyciem 1000 mg metyloprednizolonu przez pierwsze 3 dni każdego kursu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA. Dodatkowo przed podaniem produktu leczniczego LEMTRADA można również rozważyć zastosowanie premedykacji z użyciem leków przeciwhistaminowych i (lub) przeciwgorączkowych. U wszystkich pacjentów, od pierwszego dnia każdego kursu leczenia, należy wprowadzić doustną profilaktykę zakażenia wirusem herpes i kontynuować ją przez co najmniej 1 miesiąc po zakończeniu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA. W badaniach klinicznych pacjentom podawano acyklowir w dawce 200 mg dwa razy na dobę lub produkt równoważny.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Lemtrada jest zarejestrowana przez FDA we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu nawracającym. Ze względu na profil bezpieczeństwa, stosowanie Lemtrady powinno być zarezerwowane dla pacjentów, którzy nie uzyskali zadowalającej odpowiedzi na terapię co najmniej dwoma lekami.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	■ PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 9. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie stwardnienia rozsianego alemtuzumabem (ICD-10 G35)
Cel programu	Nie określono
Kryteria włączenia do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek od 18 rż 2. Brak wcześniejszego leczenia alemtuzumabem 3. Rozpoznanie postaci rzutowej SM oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010) łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu 4. W przypadku rozpoznania postaci rzutowej SM, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją 5. Uzyskanie co najmniej 10 pkt. wg punktowego systemu kwalifikacji (opis poniżej) 6. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji 7. Pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze stron pielęgniarki <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Punktowy system kwalifikacji do leczenia SM:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Czas trwania choroby: <ol style="list-style-type: none"> a) Od 0 do 3 lat – 6 pkt., b) Od 3 do 6 lat – 4 pkt., c) Powyżej 6 lat – 2 pkt.; 2. Liczba rzutów choroby w ostatnim roku: <ol style="list-style-type: none"> a) 3 i więcej – 5 pkt., b) Od 1 do 2 – 4 pkt., c) Brak rzutów w trakcie leczenia immunomodulacyjnego (w ostatnim roku) – 3 pkt., d) Brak rzutów – 1 pkt; 3. Stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia): <ol style="list-style-type: none"> a) EDSS od 0 do 2 – 6 pkt., b) EDSS od 2,5 do 4 – 5 pkt., c) EDSS od 4,5 do 5 – 2 pkt.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nadwrażliwość na alemtuzumab lub substancje pomocnicze; 2. Przejście w postać wtórnie postępującą – pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową; 3. Czynna choroba tarczycy, chyba że, potencjalne korzyści z zastosowanego leczenia usprawiedliwiają ryzyko wystąpienia autoimmunologicznej choroby tarczycy; 4. Nietolerancja alemtuzumabu (ciężkie reakcje związane z infuzją, reakcje anafilaktyczne); 5. Ciąża, chyba że, potencjalne korzyści dla matki z zastosowanego leczenia przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu; 6. Zakażenie w trakcie terapii ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV); 7. Wiremia HBV, HCV; 8. Klinicznie istotna choroba autoimmunizacyjna inna niż SM.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Zalecana dawka alemtuzumabu to 12 mg na dobę w postaci infuzji dożylniej przez 2 kursy leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Początkowy kurs leczenia: 12 mg na dobę przez 5 kolejnych dni (całkowita dawka 60 mg) 2. Drugi kurs leczenia: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg) podawane 12 miesięcy po początkowym kursie leczenia. <p>Pominiętych dawek nie należy podawać tego samego dnia, w którym podawana jest dawka planowa. Przed rozpoczęciem leczenia należy zastosować premedykacje zgodnie z aktualną ChPL.</p>
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Co miesiąc: morfologia krwi z rozmazem; oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy; badanie ogólne moczu. 2. Co 3 miesiące oznaczanie hormonu tyreotropowego (TSH). 3. Przed 2. podaniem leku: u kobiet w wieku rozrodczym – test ciąży; badania w kierunku HIV, oznaczenie jakościowe w kierunku wiremii HBV, HCV; ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS.
Kryteria zakończenia udziału w programie	Maksymalny czas leczenia alemtuzumabem w ramach programu obejmuje podanie 2 kursów leczenia oraz 48-miesięczny okres obserwacji od podania 2. dawki leku.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Przy tworzeniu niniejszego rozdziału korzystano z analizy nr AOTMiT-OT-4351-6/2015 i APD wnioskodawcy. Uwzględniano rekomendacje wydane w latach 2005-2015. Aktualizacji wyszukiwania dokonano 27.04.2015 r., przeszukiwano strony internetowe polskich oraz zagranicznych towarzystw naukowych tj.: Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, *International Pediatric SM Study Group*, *American Academy of Neurology*, *International Pediatric SM Study Group*, *European Multiple Sclerosis Platform*, *National Institute for Health and Clinical Excellence*, *Association of British Neurologists*, *European Neurological Society*, National Health Service, Centre d'esclerosi múltiple de Catalunya CEM-Cat, *European Multiple Sclerosis Platform*, *National Multiple Sclerosis Society* oraz stron Agencji zajmujących się oceną technologii medycznych zrzeszonych w *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*. Dodatkowo, odnaleziono również rekomendacje ekspertów z Ameryki Łacińskiej (Correale 2014).

W terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM zalecane postępowanie obejmuje głównie podanie w I linii substancji czynnych o charakterze immunomodulującym: IFNB-1a/ IFNB-1b lub octanu glatirameru, które zgodnie z najnowszymi wytycznymi (*NICE 2013*, *PTN 2012*) mogą być stosowane zamiennie (terapię można rozpocząć od leczenia GA lub IFNB). Niektóre rekomendacje wymieniają również ALM we wnioskowanym wskazaniu.

Charakterystykę odnalezionych rekomendacji odnoszących się do standardów terapii RRMS przedstawiono w tabeli poniżej.

Źródło: AOTMiT-OT-4351-6/2015

Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu RRMS

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Polska Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), 2012	Leczenie przyczynowe stwardnienia rozsianego. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulującego w stwardnieniu rozsianym	Rekomendacja wydana na podstawie RCT, podwójnie zaślepionego z placebo	PTN rekomenduje stosowanie GA, podobnie jak IFNB-1a i IFNB-1b w leczeniu RRMS. Udowodniono skuteczność tych leków, która polega na zmniejszeniu częstości rzutów choroby o 30 - 35% (29% dla GA po 2 latach terapii oraz 32% po kolejnych 11 miesiącach) oraz na zwolnieniu postępu rozwoju deficytu neurologicznego o średnio 9 miesięcy w okresie 2 lat leczenia. Wymienia się leki o udowodnionej skuteczności w modyfikowaniu przebiegu SM stosowane w pierwszej linii leczenia: rekombinowany IFNB-1a (Avonex), rekombinowany IFNB-1b (Betaferon, Extavia), naturalny IFNB-1a (Rebif) oraz octan glatirameru, GA (Copaxone) (pacjenci ambulatoryjni, od 12 r.ż.). Leki te powodują stosunkowo niewiele objawów niepożądanych, które są łagodne. W wieloletnich obserwacjach potwierdzono dość dobrą skuteczność interferonów beta-1a, interferonów beta-1b i octanu glatirameru, wykazano brak narastania objawów niepożądanych mimo wieloletniej terapii.
Niemcy Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), 2006, 2008	Aktualne zalecenia terapeutyczne dotyczące eskalacji leczenia immunomodulującego w stwardnieniu rozsianym	Rekomendacja wydana na podstawie RCT i badań obserwacyjnych	Podstawowymi środkami leczniczymi stosowanymi w terapii SM są IFN-β i GA. W leczeniu RRMS obydwa preparaty można traktować równoważnie. W przypadku nietolerancji IFN-β lub braku skuteczności terapii, wynikającej z obecności przeciwciał neutralizujących, można rozważyć zmianę IFN-β na GA. U pacjentów z RRMS, którzy nie odpowiadają na leczenie lekami immunosupresyjnymi, można wdrożyć leczenie natalizumabem. Zgodnie z wytycznymi terapia natalizumabem może być rozważana jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów z ciężką, aktywną postacią RRMS, potwierdzoną przez przynajmniej dwa poważne rzuty choroby w ciągu roku. Jeżeli terapia natalizumabem nie przynosi oczekiwanych efektów zdrowotnych, lekiem kolejnego rzutu wskazywanym w dokumencie EMSP jest mitoksantron. Lekiem ostatniego rzutu wymienionym w wytycznych jest cyklofosfamid. W rekomendacji wymienia się ALM jako obiecującą opcję terapeutyczną.
Niemcy Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF 2012	Diagnostyka oraz leczenie stwardnienia rozsianego	Badania fazy III	AWMF rekomenduje następujące leki w terapii RRMS: rekombinowane interferony beta-1b (Betaferon, Extavia) oraz interferony beta-1a, octan glatirameru opierając się na ich udowodnionej w badaniach skuteczności (klasa I dowodów). Przed rozpoczęciem leczenia immunomodulującego powinno się omówić możliwe skutki uboczne w celu lepszego przestrzegania zaleceń przez pacjentów. Zaleca się monitorowanie leczenia. Autorzy wskazują na konieczność dalszej oceny zastosowania ALM jako opcji terapeutycznej.
Wielka Brytania National Institute for Health and Clinical Excellence NICE 2013	Interferon beta i octan glatirameru w terapii stwardnienia rozsianego	Rekomendacja wydana na podstawie dowodów skuteczności klinicznej i opłacalności ekonomicznej	Wytyczne NICE dotyczące leczenia SM w ramach podstawowej i specjalistycznej opieki dotyczą głównie zapobiegania rzutom i leczenia objawowego. Rekomendacja nie zawiera leczenia modyfikującego przebieg choroby, jednak w algorytmach dotyczących leczenia SM odnosi się do poszczególnych rekomendacji refundacyjnych. Wg tych rekomendacji NICE zaleca stosowanie terapii modulującej powyżej 18 r.ż., NICE nie rekomenduje stosowania interferonu beta oraz octanu glatirameru w leczeniu MS ze względu na brak koszt-efektywności leczenia. Teriflunomid, fumaran dimetylu zalecany jest w terapii RRMS o przebiegu łagodnym nie przechodzącym w postać ciężką (2013 r.). Alemtuzumab zalecany jest do stosowania zgodnie z ChPL (rekomendacja refundacyjna z 2014 r.).
Wielka Brytania Association of British Neurologists (ABN), 2009	Stwardnienie rozsiane	Nie podano	ABN rekomenduje stosowanie GA i IFNB pacjentom ambulatoryjnym (zdolnym do samodzielnego poruszania się, maksymalny EDSS 6,5), powyżej 18 r. ż. (nie dopuszczony do stosowania u pacjentek w ciąży), z rozpoznaniem remitująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego; aktywność choroby jest zdefiniowana przez dwa znaczące klinicznie nawroty w ciągu ostatnich dwóch lat. Istnieje możliwość wyjątkowego rozpoczęcia leczenia u osób poniżej 18 r.ż. z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego.
Dania Institut for Rationel Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose (IRF), 2010	Leczenie modyfikujące przebieg choroby – stwardnienie rozsiane	Rekomendacja wydana na podstawie badania klinicznego III fazy	IRF rekomenduje stosowanie w I linii leczenia stwardnienia rozsianego w postaci rzutowo-remisyjnej interferonów beta-1b (Betaferon, Extavia), interferonów beta-1a (Avonex, Rebif) oraz octanu glatirameru (Copaxone), natomiast w II linii leczenia mogą być stosowane: natalizumab (Tysabri) oraz mitoksantron.

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Australia Royal Australian College of General Practitioners – RACGP 2011	Stwardnienie rozsiane – diagnostyka, postępowanie, rokowanie	Badania kliniczne	RACGP wymienia leki stosowane w I linii leczenia RRMS: IFNB-1a, IFNB-1b, GA.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) 2013	Stwardnienie rozsiane- postać RRMS	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu dowodów naukowych	CDEC rekomenduje IFNB oraz GA w terapii RRMS. Jako wstępne leczenie zalecany jest GA. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia działań niepożądanych zalecana jest terapia IFN-beta. Natomiast w przypadku braku odpowiedzi na leczenie IFN-beta lub wystąpienia działań niepożądanych zalecana jest terapia GA. W przypadku niepowodzenia ww. terapii możliwe jest wdrożenie terapii fingolimodem, natalizumabem, fumaranem dimetylu. W doborze terapii należy uwzględnić indywidualne cechy pacjenta oraz bezpieczeństwo terapii. Autorzy wskazują na alemtuzumab jako nową opcję terapeutyczną, która pojawi się na rynku.
USA American Academy of Neurology, 2002, 2011 (AAN)	Terapie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego	Rekomendacja wydana na podstawie wielośrodkowych RCT, dowodów klasy I i III	AAN rekomenduje stosowanie IFNB, podobnie GA w leczeniu RRMS, jako terapia I rzutu. W grupie IFN wyróżniono: IFN-beta-1b (Betaseron) oraz IFN-beta-1a (Avonex, Rebif). Zastosowanie IFN-beta, jak wykazano w badaniach, korzystnie wpływa na stan kliniczny pacjentów (zmniejsza liczbę rzutów choroby i opóźnia postęp niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS), a także zmniejsza liczbę zmian w mózgu wykrywanych badaniem MRI. Niektóre badania wskazują, że efekt terapeutyczny IFN-beta jest zależny od dawki i częstotliwości stosowania. Droga podania leku nie ma znaczenia dla skuteczności terapii, może mieć jednak wpływ na wystąpienie określonych działań niepożądanych. Stosowanie interferonu beta jest związane z produkcją przeciwciał neutralizujących NAB w organizmie pacjenta. Zwraca się uwagę, że szybkość wytwarzania przeciwciał neutralizujących (NAB) jest prawdopodobnie mniejsza podczas stosowania IFNB-1a i w porównaniu z IFNB-1b. Obecność NAB może być powiązana ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej leczenia IFN-beta. Po zastosowaniu GA wykazano zmniejszenie częstości rzutów choroby. Leczenie GA uwidacznia się również w korzystnym obrazie MRI i prawdopodobnie zwalnia postęp niepełnosprawności. Należy rozważyć leczenie GA u każdego pacjenta z RRMS. Do innych leków, które potencjalnie mogą mieć zastosowanie w terapii RRMS, należą: azatropina, kladrybina, metotreksat czy mitoksantron. Jednakże, ze względu na małą ilość dowodów naukowych dotyczących ich skuteczności i bezpieczeństwa, stosowanie tych preparatów powinno być ograniczone.
Wielka Brytania National Health Service (NHS England)	Terapie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego	Przegląd piśmiennictwa, ocena potrzeb zdrowotnych	wskazane jest leczenie RRMS za pomocą IFN beta oraz GLA w przypadku dorosłych chorych, którzy doświadczyli co najmniej 2 rzutów choroby w ciągu ostatnich 2 lat przed rozpoczęciem terapii oraz ze stanem sprawności wyrażającym się możliwością przejścia minimum 10 metrów w przypadku terapii IFN beta oraz minimum 100 metrów w przypadku terapii GLA. W wytycznych przedstawiono kryteria włączenia danej terapii, a także jej przerywania.
Ameryka Południowa Correale 2014	Terapia RRMS	Przegląd systematyczny bazy Medline	W leczeniu I linii rekomendacja wymienia interferon B, octan glatimeru, teriflunomid i fingolimod. Autorzy rekomendacji zwracają przy tym uwagę na średnią skuteczność interferonu B, octanu glatimeru w zakresie obniżenia stanu zapalnego i ograniczony wpływ na długoterminowy wpływ na postęp choroby. Autorzy podkreślają również wagę współpracy i edukacji pacjenta w kontekście compliance. W rekomendacji wymienia się alemtuzumab jako terapię drugiej generacji, ale na dzień wydania rekomendacji ALM nie był dostępny w Ameryce Łacińskiej
Hiszpania Centre d'esclerosi múltiple de Catalunya CEM-Cat 2011	Terapia stwardnienia rozsianego	Nie podano	W pierwszej linii leczenia autorzy rekomendują stosowanie interferonu beta 1a i 1b, octanu glatimeru i fingolimodu.

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Europa <i>European Multiple Sclerosis Platform EMSP 2008</i>	-	-	Zaleca się stosowanie terapii z zastosowaniem IFN beta u chorych z SM. W przypadku pojawienia się podejrzeń dotyczących braku skuteczności terapii zalecane jest określenie miana przeciwciał neutralizujących. Po stwierdzeniu wysokiego poziomu przeciwciał neutralizujących w co najmniej 2 pomiarach, rekomendowane jest przerwanie terapii INF beta i rozpoczęcie innego rodzaju terapii. Ponieważ dotychczasowo nie określono optymalnego czasu trwania immunoterapii, zaleca się kontynuację leczenia z zastosowaniem leków immunomodulujących oraz regularne kontrole neurologiczne, o ile efekt terapeutyczny leczenia nadal wydaje się wiarygodny oraz nie występują obniżające jakość życia chorego zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu. [na podstawie AKL wnioskodawcy]
USA <i>National Multiple Sclerosis Society NMSS 2007</i>	Terapia stwardnienia rozsianego	Przegląd baz Medline	W ramach terapii SM zalecane jest stosowanie: GLA, IFN beta 1a, IFN beta 1b, mitoksantron. Rozpoczęcie leczenia IFN beta lub GLA powinno być rozważone jak najszybciej, po jednoznacznym rozpoznaniu SM o przebiegu aktywnym, rzutowym, a także w przypadku chorych, u których wystąpił tylko jeden rzut choroby, ale ryzyko rozwoju SM jest wysokie. Zaleca się kontynuowanie terapii chyba że nie będą obserwowane korzyści z leczenia, pojawią się niemożliwe do zaakceptowania działania niepożądane, lub pojawią się inne, skuteczniejsze opcje terapeutyczne.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu I linia leczenia dorosłych chorych na RRSM w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych i przedstawicieli organizacji pacjentów


Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. Danuta Ryglewicz	I linia w leczeniu RRSM: produkty interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octan glatirameru, a w szczególnie ciężkich przypadkach natalizumab	Częściowo natalizumab (Tysabri)	Produkty lecznicze interferonu beta 1b	Dla chorych z wysoko aktywną postacią SM refundowane jest leczenie natalizumabem (Tysabri), ale zgodnie z obowiązującymi w naszym kraju zasadami terapia może być stosowana tylko u chorych, u których nie stwierdza się przeciwciał JCV.	Leki immunomodulujące (produkty lecznicze interferonu beta-1a i beta-1b oraz octan glatirameru), a w ciężkich przypadkach chorobowych natalizumab. W wielu krajach Europy, np. w Niemczech przy bardzo aktywnym procesie chorobowym dopuszcza się do stosowania obok natalizumabu alemtuzumab, fingolimod.
	Interferony beta-1a (Rebif, Avonex) Interferony beta-1b (Betaferon, Extavia) Octan glatirameru (Copaxone)	Preparaty stosowane w I linii (wymienione obok). Ewentualnie może stanowić alternatywę dla wcześniejszego włączenia pacjentów do II linii leczenia SM po niepowodzeniu terapii I rzutu fingolimodem lub natalizumabem	Preparat interferonu i octan glatirameru	Skuteczność poszczególnych preparatów w ramach I linii jest porównywalna. Alemtuzumab został uznany za skuteczniejszy niż interferon beta-1a	Interferony i octan glatirameru

Tabela 12. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadcze niobiorcy
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz. (4 blist.a 7 amp.-strz.a 1 ml)	5909990017065	1061.0, Glatirameri acetat	3780	3969	3969	B.29.	bezpłatne	0
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	5909990008148	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402	3572,1	3572,1	B.29.		0
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	5909991001407	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402	3572,1	3572,1	B.29.		0
Interferonum beta-1a	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	5909990728497	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4084,37	4288,59	4288,59	B.29.		0
Interferonum beta-1a	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990874934	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4004,99	4205,24	4205,24	B.29.		0
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 zest.	5909990619375	1024.5, Interferonum beta 1b	3057,48	3210,35	3210,35	B.29.		0
Interferonum beta-1b	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 fiol.a 3 ml i 15 amp.-strz.a 1,2 ml rozpuszczalnika	5909990650996	1024.5, Interferonum beta 1b	2862	3005,1	3005,1	B.29.		0

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla alemtuzumabu w I linii leczenia dorosłych chorych na RRMS w analizie wnioskodawcy wskazano 3 inne leki. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w AKL wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
interferon beta 1a; interferon beta 1b; octan glatirameru	- podobne zarejestrowane wskazanie - lek modyfikujące naturalny przebieg choroby - leki refundowane w Polsce w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego	Wybór zasadny, brak uwag.

Wnioskodawca poprawnie dokonał wyboru komparatorów wybierając technologie obecnie refundowane i wskazywane w wytycznych praktyki klinicznej.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do przeglądu wnioskodawcy włączono przeglądy systematyczne: Garnock-Jones 2014 oraz Menge 2014. Przegląd Garnock-Jones 2014 wg Agencji nie jest przeglądem systematycznym, ponieważ ma jednego autora. Jednak ze względu na spełnienie pozostałych wymagań dotyczących przeglądu systematycznego zdecydowano się zamieścić wyniki przeglądu w analizie weryfikacyjnej. W poniższym zestawieniu nie uwzględniono natomiast wskazanej przez wnioskodawcę publikacji Menge 2014, ponieważ nie przedstawia ona wyników przeglądu systematycznego (artykuł poglądowy). Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych w języku polskim lub angielskim, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo alemtuzumabu w I linii leczenia RRMS, w porównaniu z dowolnym komparatorem, nie wprowadzono ograniczeń czasowych wyszukiwania w bazach Medline, Embase i Cochrane. Nie odnaleziono innych niż umieszczone przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych dotyczących wnioskowanej technologii lekowej.

Tabela 14. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną alemtuzumabu w leczeniu stwardnienia rozsianego

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Garnock-Jones 2014 - umieszczono w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> niezależne	Cel: przegląd właściwości farmakologicznych dożylnie podawanego alemtuzumabu i jego właściwości klinicznych i bezpieczeństwa u dorosłych chorych na RRMS Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Medline – okres od 1946 do 31 stycznia 2013 roku, Embase – okres od 1996 do 31 stycznia 2013 roku, listy referencji z literatury przedmiotu, strony internetowe i bazy badań klinicznych, w tym producenta leku oraz instytucji regulujących	Populacja: pacjenci z RRMS, którzy otrzymali alemtuzumab Interwencja: alemtuzumab Komparatory: nie podano Punkty końcowe: nie podano Metodyka: badania włączano głównie na podstawie ich metodyki. Kiedy było to możliwe włączano duże, dobrze zaprojektowane badania kliniczne z odpowiednimi metodami statystycznymi użytymi.	Włączone badania: Do analizy włączono 3 badania RCT dla porównania ALM IV vs IFN beta 1a S.C., jedno z włączonych badań nie dotyczyło populacji wnioskowanej i nie jest opisane: <ul style="list-style-type: none"> • badanie CARE MS I – publikacja Cohen 2012, publikacje w formie abstraktu Havrdova 2013 oraz Gupta 2012; • badanie CAMMS223 – publikacje Coles 2008 oraz Coles 2012. Kluczowe wyniki: SKUTECZNOŚĆ: <ul style="list-style-type: none"> • w ramach badania CAMMS223 wyniki częstości rzutów, odsetka chorych z jakimkolwiek rzutem oraz częstości stałego narastania niepełnosprawności w czasie 6 miesięcy wskazują na statystycznie istotną przewagę ALM w porównaniu z IFN beta 1a, u chorych wcześniej nieleczonych; • w ramach badania CARE MS I wyniki u chorych wcześniej nieleczonych dotyczące częstości rzutów, czasu do pierwszego rzutu, odsetka chorych wolnych od nawrotu po 2 latach, odsetka chorych wolnych od rzutów i stałego narastania niepełnosprawności wskazują na statystycznie istotną przewagę ALM w porównaniu z IFN beta 1a; • w ramach badania CARE MS I na podstawie oceny obrazów MRI wykazano, iż dla odsetka chorych z nowymi ogniskami demielinizacyjnymi oznaczonymi gadolinem oraz z nowymi lub powiększonymi ogniskami demielinizacyjnymi w obrazach T2-zależnych, a także zmiany odsetka frakcji miąższu mózgu wyniki wskazują na statystycznie istotną przewagę ALM w porównaniu z IFN beta 1a, u chorych wcześniej nieleczonych; • w ramach badania CARE MS I wyniki uzyskane z wykorzystaniem kwestionariusza do oceny jakości życia w stwardnieniu rozsianym (ang. Functional Assessment of Multiple Sclerosis) wskazują na statystycznie istotną przewagę ALM w porównaniu z IFN beta 1a, u chorych wcześniej nieleczonych; • na podstawie długookresowej obserwacji wykazano, iż w ciągu pierwszego roku po zakończeniu badania CARE MS I utrzymano osiągnięte wyniki dotyczące skuteczności;

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • długookresowe wyniki dla uczestników CAMMS223 wskazały na wyższą skuteczność ALM w porównaniu do IFN beta 1 w czasie 60 mies.obserwacji (ARR istotnie statystycznie niższy w grupie ALM w porównaniu do IFN beta 1a). <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane odnotowano u ponad 90% chorych w obu badanych grupach przy czym większość zdarzeń miała łagodne do umiarkowanego nasilenia, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 18% chorych otrzymujących ALM oraz 14% przyjmujących IFN beta 1a (badanie CARE MS I); • w długim okresie obserwacji uczestników badania CARE MS I częstość zdarzeń niepożądanych w grupie ALM oraz IFN beta 1a były zbliżone; • wskazano, iż stosowanie ALM może być związane z autoimmunologicznymi zaburzeniami, szczególnie tarczycy, oraz infekcjami które, w ramach badania CARE MS I odnotowywano częściej w porównaniu z grupą IFN beta 1a; • dla okresu 5-letniej obserwacji uczestników badania CAMMS223 wskazano na utrzymujący się korzystny profil bezpieczeństwa ALM. <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab jest skuteczną terapią aktywnej postaci RRMS, ma korzystny profil bezpieczeństwa, ale jego stosowanie związane jest ze zwiększonym ryzykiem chorób autoimmunologicznych i infekcji; • skuteczność kliniczna utrzymuje się w perspektywie długoterminowej; • ALM przedstawia lepsze wyniki dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem w porównaniu do IFN beta 1a w populacji chorych uprzednio nieleczonych; • wygodny sposób dawkowania ALM może poprawić jakość życia oraz poziom stosowania się chorych do zaleceń w czasie leczenia, przy czym konieczne jest monitorowanie ryzyka reakcji autoimmunologicznych.

Przedstawiony powyżej przegląd odnaleziony przez wnioskodawcę jest przeglądem niezależnym (autor deklaruje brak konfliktu interesów), nie jest to jednak przegląd systematyczny sensu stricto, ponieważ został wykonany przez jednego autora. Nie zidentyfikowano niezależnych przeglądów systematycznych.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Wnioskodawca zastosował strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy na stwardnienie rozsiane o różnym przebiegu – zwiększenie czułości wyszukiwania) oraz interwencji badanej (alemtuzumab). Nie zawężono strategii wyszukiwania do punktów końcowych, komparatorów ani metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych (MeSH) i EmTree – Tool oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. W bazie Medline zastosowano deskryptor All Fields, natomiast w bazie The Cochrane Library zastosowano deskryptory ab, ti oraz kw. Z kolei w bazie Embase ab, ti, kw i tw. Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej i nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla alemtuzumabu w leczeniu dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym. Ze względu na dużą liczbę trafień w rejestrze The U.S. National Institutes of Health zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku a także do populacji.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie badań (data wyszukiwania 27.03.2015 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo alemtuzumabu we wnioskowanej populacji w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Nie odnaleziono innych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy. Wyszukiwanie wnioskodawcy objęło wszystkie zalecane bazy danych, strategia wyszukiwania była czuła, nie stwierdzono błędów wyszukiwania mogących skutkować pominięciem w przeglądzie badań spełniających kryteria włączenia.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy wcześniej nieleczeni ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego	niezgodna z kryteriami włączenia	Brak uwag.
Interwencja	alemtuzumab podawany dożylnie w dawce 12 mg zgodnej z ChPL Lemtrada	inna niż w kryteriach włączenia	
Komparatory	Komparatory dawkowane zgodne z Programem lekowym leczenia stwardnienia rozsianego: <ul style="list-style-type: none"> • interferon beta 1a podawany (s.c.) w dawce 44 µg lub i.m. w dawce 30 µg; • interferon beta 1b s.c. w dawce 0,25 mg; • octan glatirameru s.c. w dawce 20 mg/dobę; w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie; brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa.	<ul style="list-style-type: none"> • inny niż wyżej wymieniony tj. interferony lub octan glatirameru (w przypadku odnalezienia badań bezpośrednio porównujących opiniowaną interwencję z co najmniej jednym z wybranych komparatorów); • n/d (w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących opiniowaną interwencję z wybranymi komparatorami); • n/d (w przypadku badań jednoramiennych włączanych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa). 	
Punkty końcowe	bez ograniczeń	nie wykluczano abstraktów i badań ze względu na punkty końcowe;	
Typ badań	badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (dodatkowa ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim	opracowania wtórne, opisy przypadków tzw. case-series, badania jednoramienne bez oceny bezpieczeństwa opiniowanej interwencji, badania jednoramienne dotyczące komparatorów, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki lub francuski	

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania pierwotne z randomizacją, porównujące alemtuzumab z interferonem beta 1a (CAMMS223 i CARE-MS I).

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
CAMMS223 <i>Coles 2008</i> <i>Coles 2011</i> <i>Coles 2012</i> <i>Daniels 2014</i> <i>Graves 2013</i> <u>Źródło finansowania:</u> Genzyme, Bayer Schering Pharma	Badanie randomizowane, zaślepienie, wieloośrodkowe – Europa i USA (49), międzynarodowe <u>Okresu obserwacji:</u> całkowity czas okresu obserwacji wynosi 80,6 miesiąca; <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Skala Jadad:</u> 3 <u>Typ:</u> II A	Alemtuzumab (ALM) i.v. w dawce 12 mg/dobę lub 24 mg/dobę przez 5 kolejnych dni w pierwszym miesiącu i przez 3 kolejne dni w 12 i 24 miesiącu badania (podanie w 24. miesiącu za zgodą lekarza jeśli poziom komórek CD4+ wyniósł $\geq 100 \times 10^6$ komórek na litr). W czasie 36 m-cy 6 chorych (6%) przyjęło jedynie 1 cykl ALM, 78 chorych (73%) 2 cykle ALM, 23 chorych (21%) 3 cykle ALM. Spośród chorych leczonych alemtuzumabem w dawce 12 mg, którzy kontynuowali uczestnictwo w badaniu, między 48. a 60. miesiącem 4 chorych powtórzyło 1 cykl ALM, a między 60. a 72. miesiącem 4 chorych przyjęło 1 cykl ALM. Interferon (IFN) beta 1a s.c. w dawce 44 μ g 3 razy w tyg. po ustaleniu dawki leku. Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu, podczas przedłużenia okresu obserwacji mogli stosować interferon beta 1a, octan glatirameru lub inne leki modyfikujące przebieg choroby. Premedykacja: Metyloprednizolon i.v. w dawce 1 g przez 3 dni na początku badania i w 12. i 24. miesiącu. Niektórzy chorzy otrzymywali leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe według uznania badacza.	<u>Kryteria włączenia:</u> • diagnoza RRMS na podstawie kryteriów McDonald; • chorzy wcześniej nieleczeni; • pojawienie się objawów choroby nie wcześniej niż 36 miesięcy przed włączeniem do badania; • co najmniej 2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat; • wyniki w skali EDSS równe 3 lub mniejsze (zakres skali od 0 do 10, im większy wynik tym wyższy stopień niepełnosprawności); • co najmniej jedna powiększająca się zmiana widoczna w 1-4 miesięcznym badaniu rezonansu magnetycznego czaszki; • czas trwania choroby ≤ 3 lata <u>Kryteria wykluczenia:</u> • wcześniejsze leczenie modyfikujące przebieg choroby; • istotna klinicznie autoimmunizacja; • występowanie w surowicy krwi przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi TSH <u>Liczebność grup:</u> ALM 12 mg N=112 IFN beta 1a N=111	<u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie wnioskodawcy:</u> • częstość rzutów (oceniane w czasie 36 i 80,6 m-cy); • roczna częstość rzutów (oceniane w czasie 36 i 80,6 m-cy); • ocena niepełnosprawności: • narastanie niepełnosprawności (oceniane w czasie 36 lub 80,6 m-cy); • redukcja narastania niepełnosprawności (oceniane w czasie 36 m-cy); • zmiana oceny w skali EDSS (oceniane w czasie 36, 60 i 80,6 m-cy); • zmiany w obrazie MRI (oceniane w czasie 36 m-cy); • zmiana widzenia w niskim kontraście (oceniane w czasie 36 m-cy); • profil bezpieczeństwa - zdarzenia i działania niepożądane (oceniane w czasie 36 i 60 m-cy). <u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie wnioskodawcy:</u> • dane w okresie obserwacji krótszym niż najdłuższy okres obserwacji w danej publikacji; • chorzy wolni od rzutów choroby – uwzględniono dane dotyczące chorych u których występowały rzuty
CARE MS I <i>Cohen 2012</i> <u>Źródło finansowania:</u> Genzyme, Bayer Schering Pharma	Badanie randomizowane, zamaskowane, wieloośrodkowe (101), międzynarodowe <u>Okresu obserwacji:</u> 24 miesiące <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Skala Jadad:</u> 4 <u>Typ:</u> II A	Alemtuzumab (ALM) w dawce 12 mg/dobę i.v. przez 5 kolejnych dni w mies. 1. i przez 3 kolejne dni w 12. mies. badania. Interferon (IFN) beta 1a s.c. w dawce 44 μ g 3 razy w tyg. po ustaleniu dawki leku. Premedykacja: Metyloprednizolon i.v. w dawce 1 g przez 3 dni na początku badania i w 12. mies. Leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe za zgodą lekarza neurologa. Po zmianie protokołu w styczniu 2009 roku, chorzy leczeni ALM otrzymywali dodatkowo acyklowir p.o. 200 mg 2	<u>Kryteria włączenia:</u> • diagnoza RRMS na podstawie kryteriów McDonald z 2005 roku; • 18- 50 r.ż.; • czas trwania choroby ≤ 5 lat; • ≥ 2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat oraz ≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku; • wyniki w skali EDSS równe 3 lub mniejsze; • wyniki badania rezonansu magnetycznego czaszki świadczące o chorobie SM.	<u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie wnioskodawcy:</u> • częstość rzutów (oceniane w czasie 24 miesięcy); • roczna częstość rzutów (oceniane w czasie 24 miesięcy); • ocena niepełnosprawności (oceniane w czasie 24 miesięcy); • narastanie niepełnosprawności; • zmiana oceny w skali EDSS; • ocena w skali MSFC (oceniane w czasie 24 miesięcy);

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		razy na dobę w czasie infuzji ALM i przez 28 dni później w celu profilaktyki wystąpienia infekcji opryszczki.	<u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • postępujący przebieg choroby; • wcześniejsza terapia SM (oprócz kortykosteroidów); • wcześniejsza terapia immunosupresyjna badanymi lekami lub przeciwciałami monoklonalnymi • klinicznie istotna autoimmunizacja inna niż SM. <u>Liczebność grup:</u> ALM 12 mg N=376 IFN beta 1a N=187	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany w obrazie MRI (oceniane w czasie 24 miesięcy); • profil bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane (oceniane w czasie 24 miesięcy). <u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie wnioskodawcy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • dane w okresie obserwacji krótszym niż najdłuższy okres obserwacji w danej publikacji

Tabela 17. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Definicja	Istotność kliniczna
Rzuty SM		
Częstość rzutów		
CAMMS223	Rzut SM definiowany jest jako pojawienie się nowych lub nasilenie już istniejących objawów neurologicznych z obiektywną zmianą w badaniach neurologicznych przypisywaną stwardnieniu rozsianemu, trwającą przez co najmniej 48 godzin, z normalną temperaturą ciała, poprzedzone co najmniej 30 dniami stabilności klinicznej	Obraz kliniczny choroby odznacza się przede wszystkim nawracającymi rzutami choroby, redukcja częstości rzutów jest więc klinicznie istotna.
CARE MS I	Rzut SM definiowany jest jako pojawienie się nowych lub nasilenie już istniejących objawów neurologicznych przypisywanych stwardnieniu rozsianemu, trwające co najmniej 48 godzin, bez gorączki, poprzedzone co najmniej 30 dniami stabilności klinicznej z obiektywną zmianą w badaniu neurologicznym ocenianym przez badacza (z zastosowaniem maskowania)	
Roczna częstość rzutów (ARR)		
CAMMS223	Roczna częstość rzutów (ARR) to średnia liczba rzutów występujących w ciągu roku; obliczano średnią roczną częstość w okresie obserwacji	
CARE MS I		
Ocena niepełnosprawności		
Stale narastanie niepełnosprawności		
CAMMS223	Wzrost o co najmniej 1,5 punktu w przypadku chorego, u którego wartość początkowa EDSS wynosiła 0 oraz wzrost o co najmniej 1,0 punkt w przypadku chorego, u którego wartość początkowa EDSS wynosiła co najmniej 1. Wyniki były potwierdzone dwukrotnie w czasie 6 miesięcy	Klinicznie istotna redukcja niepełnosprawności to redukcja wyników w skali EDSS o co najmniej 1,0 punkt, stabilna przez kolejne 6 miesięcy.
CARE MS I	Wzrost o co najmniej 1 punkt (lub 1,5 punktów w przypadku chorego, u którego wartość początkowa EDSS wynosiła 0) potwierdzony w ciągu 6 miesięcy	
Redukcja narastania niepełnosprawności		
CAMMS223	Narastanie niepełnosprawności jest oceniane za pomocą skali EDSS.	
Zmiana oceny w skali EDSS		
CAMMS223	Zakres skali obejmuje 10 punktów opisujących sprawność chorego: od 0 — bez niesprawności, do 10 — zgon chorego z powodu stwardnienia rozsianego. Skala EDSS obejmuje 8 podskal funkcyjnych, opisujących sprawność poszczególnych układów: widzenia, pnia mózgu, układu piramidowego, mózdkowego, układu czucia, funkcji zwieraczy, wyższych czynności mózgowych. W zakresie każdej z podskal chory otrzymuje punkty w zależności od sprawności danej funkcji, obecności lub braku deficytów neurologicznych. Na podstawie uzyskanych wartości oblicza się końcową wartość EDSS, która zwykle odpowiada najwyższej wartości punktowej uzyskanej w jednej z podskal. Im niższa punktacja w skali EDSS tym mniejszy stopień niepełnosprawności	
CARE MS I		

Badanie	Definicja	Istotność kliniczna
Częstość rzutów i stałe narastanie niepełnosprawności (aktywność choroby)		
CAMMS223	Aktywność choroby to złożony punkt końcowy definiowany jako częstość rzutów i stałe narastającą niepełnosprawność	Brak danych o istotności klinicznej, jednak ze względu na to, iż jest to punkt końcowy złożony z punktów klinicznie istotnych uznano, iż punkt ten najprawdopodobniej także jest klinicznie istotny.
CARE MS I		
Ocena w skali MSFC		
CARE MS I	<p>MSFC – złożona skala czynności w stwardnieniu rozsianym. Test MSFC obejmuje następujące składniki:</p> <p>a) czas przejścia 25 stóp (7,6 m) – TWT 25 (ang. <i>foot timed walk test</i>) (ocenie podlegały 2 próby);</p> <p>b) próba wkładania 9 patyczków w otworki – 9-HPT (ang. <i>nine hole peg test</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ręka dominująca (ocenie podlegały 2 próby); • ręka niedominująca (ocenie podlegały 2 próby); <p>c) test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych – PASAT (ang. <i>paced auditory serial addition test</i>), test oceniający funkcje poznawcze, test jest przedstawiany na płycie CD, aby kontrolować szybkość prezentacji bodźca, pojedyncze cyfry są przedstawiane co 3 s. (1 próba) lub co 2 s (2 próba), chory musi dodawać każdą nową cyfrę do tej przedstawianej bezpośrednio przed nią):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 s przerwy między bodźcami; • 2 s przerwy między bodźcami. <p>Czas przejścia 25 stóp dobrze ocenia stan czynności kończyn dolnych, a test 9 patyczków stanowi łączną ocenę czynności ruchowej kończyn górnych, układu piramidowego i czynności mózdzku. Test seryjnego dodawania odzwierciedla funkcje poznawcze, szczególnie zdolność koncentracji. Wzrost wartości wyników testu chodu i wkładania patyczków występuje przy pogorszeniu, podczas gdy w teście seryjnego dodawania spadek liczby poprawnych odpowiedzi oznacza pogorszenie. Dlatego też dla całościowej oceny wyników testu MSFC używa się odwrotności wyników dwóch pierwszych, a więc wynik niższy świadczy o większym uszkodzeniu układu nerwowego.</p>	Brak danych o istotności klinicznej.
Zmiany w obrazie MRI		
Ogniska demielinizacyjne		Brak danych o istotności klinicznej.
CAMMS223	Demyelinizacja to zmiany patologiczne objawiające się rozpadem osłonek mielinowych, w przebiegu SM proces występuje w ogniskach. Uwidocznienie ognisk demielinizacyjnych jest możliwe dzięki wykonaniu badania MRI. Objętość ognisk demielinizacyjnych dodatnio koreluje z czasem trwania choroby i skalą EDSS. Powiększone ogniska demielinizacyjne obrazują nieprawidłowości w barierze krew-mózg i są stosowane do oceny czynnego zakażenia.	
CARE MS I		
Objętość mózgu		
CAMMS223	Przebieg stwardnienia rozsianego związany jest z systematycznym zmniejszaniem się objętości mózgu; terapie stosowane w SM mogą spowolnić zmniejszanie objętości mózgu	
Frakcja miąższu mózgu		
CARE MS I	Przebieg SM powoduje zmniejszanie frakcji miąższu mózgu. Frakcję miąższu mózgu zdefiniowano jako stosunek objętości miąższu mózgu do całkowitej objętości mózgu mierzonej po konturach mózgu.	
Zmiana widzenia w niskim kontraście		
CAMMS223	Oceniana za pomocą skali Pelli-Robson. W teście Pelli-Robson na tablicy jest 16 grup po 3 litery, których wielkość jest stała, a zmienia się kontrast między kolejnymi trójkami liter. Wynik zamieniany jest na skalę logarytmiczną, gdzie każda trójka liter odpowiada 0,15 log. Wartości w normie dla osób młodszych to 1,80 jednostek logarytmicznych i 1,65 jednostek logarytmicznych.	Jako istotną klinicznie uznaje się poprawę o 0,30 jednostek logarytmicznych (co odpowiada 2 trójkom liter lub 6 literom), która utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa badania RCT, przeprowadzone w schemacie grup równoległych z hipotezą zerową *superiority*. W zakresie skuteczności w badaniu CAMMS223 przyjęto analizę mITT (do analizy nie włączono pacjenta, u którego po randomizacji zdiagnozowano inną niż RRMS chorobę), a w badaniu III fazy (CARE MS I) przyjęto analizę PP. Opisano liczebności i przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badań, z podziałem na poszczególne grupy.

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad. Badanie CAMMS223 zostało ocenione na 3 punkty w skali Jadad, a badanie CARE MSI na 4 punkty w skali Jadad, oba badania zostały ocenione wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT na II A.

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

Wśród ograniczeń dotyczących przedstawionych badań wnioskodawca wymienia wysoki odsetek chorych, którzy przerwali leczenie wśród osób przyjmujących interferon beta 1a (za główny powód przerywania leczenia uznano brak skuteczności i wystąpienie zdarzeń niepożądanych, jedynie 59% chorych przyjmujących IFN beta 1a ukończyło badanie trwające 36 miesięcy w porównaniu do 83% chorych przyjmujących alemtuzumab); utratę danych dotyczących MRI (26 chorych – 7,8%) oraz brak analizy wpływu przeciwciał anty IFN beta 1a na skuteczność leczenia. Wszystkie zastrzeżenia dotyczyły badania CAMMS223.

Wnioskodawca zwraca również uwagę na fakt, że w badaniu CAMMS223 po 36 miesiącach większość chorych nie kontynuowała leczenia alemtuzumabem. Spośród chorych leczonych alemtuzumabem w dawce 12 mg, którzy kontynuowali uczestnictwo w badaniu, między 48. a 60. miesiącem 4 chorych powtórzyło 1 cykl ALM, a między 60. a 72. miesiącem 4 chorych przyjęło 1 cykl ALM. Należy także mieć na względzie, że wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu, podczas przedłużenia okresu obserwacji mogli stosować interferon beta 1a, octan glatirameru lub inne leki modyfikujące przebieg choroby. Autorzy badania przeprowadzili jednak analizę wrażliwości z wykluczeniem chorych, którzy ponownie przyjęli dawkę ALM, przyjmowali alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby lub przyjęli IFN beta 1a po 36 miesiącu obserwacji. Analiza ta wykazała, że wymienione czynniki nie miały wpływu na uzyskane wyniki, a tym samym potwierdzona została skuteczność ALM. W badaniu tym nie raportowano jednak obecności przeciwciał anty IFN beta 1a (w badaniu CARE MS I raportowano i analizowano), a ich obecność ma wpływ na farmakodynamikę, wyniki w obrazie MRI i odpowiedź kliniczną na leczenie. Na podstawie wyników z badania CAMMS223 możliwe jest wnioskowanie, iż podanie ALM skutkuje długookresową efektywną redukcją częstości rzutów oraz zmniejszeniem niepełnosprawności, należy jednak podkreślić, iż w badaniu tym nie analizowano częstości występowania przeciwciał anty IFN beta 1a, które mają wpływ na wyniki a tym samym wnioski, a ocena rzeczywistej przewagi ALM nad IFN beta 1a wymaga analizy skuteczności w podgrupie chorych, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anty IFN beta 1a.

Ograniczenia wg Agencji:

Zdaniem Agencji bardzo istotnym ograniczeniem badań jest brak podwójnego zaślepienia. W badaniu CAMMS223 zaślepiono jedynie badaczy oceniających skuteczność leków, lekarze oceniający bezpieczeństwo wiedzieli jaki lek przyjmuje pacjent. Dodatkowo, pod koniec badania ok. 10% badaczy było świadomych jaki lek przyjmuje pacjent. Brak zaślepienia pacjentów mógł mieć wpływ szczególnie na ocenę rzutu i stopnia niepełnosprawności, ponieważ są to parametry subiektywne. W przypadku badania III fazy (CARE MSI) pacjenci prawdopodobnie znali wyniki badania fazy II (CAMMS223) i mogli mieć wysokie oczekiwania co do leczenia alemtuzumabem, co z kolei mogło wpływać na ich subiektywną ocenę leczenia. W badaniu CAMMS223 pacjenci nie odpowiadający na leczenie mogli być wyłączeni z badania, co mogło wpływać na skłonność do zawyżania subiektywnej oceny. W tym samym badaniu 75% pacjentów przyjęło 2 dawki leku, czyli zgodnie z ChPL i założeniami programu lekowego.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził jakościową syntezę wyników, bez metaanalizy. Analiza jest czytelna, przejrzysta i kompletna. Wyniki zawarte w tabelach zostały poparte komentarzami. Nie przeprowadzono analizy ilościowej wyników, można to uzasadnić różnym czasem obserwacji w badaniach (36 m-cy lub 80,6 m-cy vs. 24 m-ce).

Ograniczenia analizy wg wnioskodawcy:

- nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do analizy, na podstawie których możliwa byłaby ocena efektywności praktycznej, brak możliwości skonfrontowania efektywności klinicznej i praktycznej.

Ograniczenia według Agencji:

- zidentyfikowano błędy ekstrakcji danych, w niniejszej analizie umieszczono prawidłowe dane.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Analiza skuteczności alemtuzumabu

W analizie wnioskodawcy **ALM** został porównany do refundowanego komparatora IFN beta 1a.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono **przez pogrubienie**.

Nie umieszczono danych dotyczących wpływu różnorodnych czynników (m.in. wiek, płeć, ośrodek kliniczny) na niektóre punkty końcowe. Dane te przedstawione są w AKL wnioskodawcy.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności alemtuzumabu na podstawie badań (dychotomiczne punkty końcowe - HR)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		HR (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N			
Stale narastanie niepełnosprawności w czasie 3 m-cy [zwiększenie wyniku w skali EDSS o ≥ 1,0 lub 1,5 pkt]	36 m-cy	CAMMS223	16 (16,3) ³	112	30 (32,7) ⁴	111	0,42* (0,23; 0,77)	TAK p=0,005	
Stale narastanie niepełnosprawności w czasie 6 m-cy [zwiększenie wyniku w skali EDSS o ≥ 1,0 lub 1,5 pkt]	24 m-ce	CARE MS I	30 (8,0)	376	20 (10,7)	187	0,70* (0,40; 1,23)	NIE p=0,22 ^{&}	
	36 m-cy	CAMMS223	8 (7,1)	112	24 (21,6)	111	0,25* (0,11; 0,57)	TAK p<0,001	
		CAMMS223	8 (7,5)	107	24 (22,4)	107	0,26* (0,11; 0,58)	TAK p<0,001	
80,6 m-ca	CAMMS223	13 (11,6)	112	30 (27,0)	111	0,31* (0,16; 0,59)	TAK p=0,0004[§]		
Stale narastanie niepełnosprawności – chorzy wolni od narastania niepełnosprawności	w czasie 3 m-cy	36 m-cy	CAMMS223	91 (85,0)	107	77 (72,0)	107	0,42 (0,23; 0,77)	TAK p=0,0053*
	w czasie 6 m-cy		CAMMS223	99 (92,5)	107	83 (77,6)	107	0,26 (0,11; 0,58)	TAK p=0,001*
Redukcja narastania niepełnosprawności	36 m-cy	CAMMS223	28 (26,2)	66	15 (14,0)	66	2,14* (1,18; 3,90)	TAK* p=0,01	
			Odsetek chorych (95% CI)**	N	Odsetek chorych (95% CI)**	N			
Czas do utrwalonej poprawy wrażliwości na kontrast o 0,30 jednostek logarytmicznych (poprawa utrzymująca się przez 3 m-ce)	36 m-cy	CAMMS223	14,9 (9,8; 22,2)	182	10,4 (5,8; 18,1)	180	1,94* (0,95; 3,96)	NIE* p=0,070	
Czas do utrwalonej poprawy wrażliwości na kontrast o 0,30 jednostek logarytmicznych (poprawa utrzymująca się przez 6 m-cy)	36 m-cy	CAMMS223	11,9 (7,2; 19,3)	182	7,2 (3,7; 13,8)	180	1,98* (0,81; 4,89)	NIE* p=0,1366	
Czas do utrwalonego pogorszenia wrażliwości na kontrast o 0,15 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 3 m-ce)	36 m-cy	CAMMS223	21,6 (15,0; 30,4)	182	36,5 (27,7; 47,0)	180	0,56* (0,34; 0,91)	TAK* p=0,0197	
Czas do utrwalonego pogorszenia wrażliwości na kontrast o 0,15 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 6 m-cy)	36 m-cy	CAMMS223	18,6 (12,7; 26,8)	182	26,2 (18,8; 35,9)	180	0,67* (0,4; 1,1)	NIE* p=0,1104	

*dane z badania

** estymacja metodą Kaplan-Meier

§różnica jest statystycznie istotna także dla analizy wrażliwości, czyli po wykluczeniu chorych, którzy ponownie przyjęli dawkę ALM, przyjmowali alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby lub przyjęli IFN beta 1a po 36 miesiącu obserwacji, HR=0,34 (95% CI: 0,17; 0,67), p=0,002

&różnica między grupami jest statystycznie nieistotna także po przeprowadzeniu analizy wrażliwości, czyli: po wykluczeniu chorych przyjmujących alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby: HR=0,69 (95% CI: 0,39; 1,22), p=0,2047, po uwzględnieniu wszystkich zrandomizowanych chorych: HR=0,70 (95% CI: 0,40; 1,23), p=2181, po uwzględnieniu próby wybranej za pomocą metody eliminacji wstecznej: HR=0,70 (95% CI: 0,40; 1,24), p=0,2218, po wykluczeniu wyników dla rzutów choroby z EDSS ocenionym przez niezaslepionych badaczy: HR=0,70 (95% CI: 0,40; 1,23), p=0,2173, ponadto przedstawiono 8 różnych obliczeń HR z uwzględnieniem różnych poprawek na wynik w skali EDSS w 1 lub obydwu grupach, dla wszystkich z 8 opcji p>0,05 (na podstawie *Cohen 2012 appx*)

³ Błąd ekstrakcji danych Coles 2008

⁴ Błąd ekstrakcji danych Coles 2008

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności alemtuzumabu na podstawie badań (ciągłe punkty końcowe - średnie)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS [0-10 pkt]	24 m-ce	CARE MS I	-0,14 (1,16)*	376	-0,14 (1,09)*	187	0,00 (-0,20; 0,20)	NIE
	36 m-cy	CAMMS223	-0,32 (1,16)*	111	0,38 (1,37)*	112	-0,70 (-1,03; -0,37)	TAK
		CAMMS223	-0,33 (1,14)*	107	0,38 (1,34)*	107	-0,71 (-1,04; -0,38)	TAK
60 m-cy	CAMMS223	-0,15 (1,18)*	62	0,46 (1,12)*	39	-0,61 (-1,07; -0,15)	TAK	
Średnia zmiana w skali MSFC	24 m-ce	CARE MS I	0,15 (0,52)	376	0,07 (0,45)	187	0,08 (-0,003; 0,16)	NIE
Roczna częstość rzutów	24 m-ce	CARE MS I	0,18 (0,58)**	376	0,39 (0,82)**	187	-0,21 (-0,34; -0,08)	TAK
	36 m-cy	CAMMS223	0,11 (0,21)**	112	0,36 (0,42)**	111	-0,25 (-0,34; -0,16)	TAK
		CAMMS223	0,12 (0,21)**	107	0,35 (0,41)**	107	-0,23 (-0,32; -0,14)	TAK
	80,6 m-ca	CAMMS223	0,11 (0,21)**	112	0,34 (0,32)**	111	-0,23 (-0,30; -0,16)	TAK#
Zmiana wrażliwości na kontrast [jednostki logarytmiczne]	36 m-cy	CAMMS223	0,079 (0,27)	182	0,038 (0,27)	180	0,04 (-0,01; 0,01)	NIE##

*obliczone z przedziałów ufności lub SE podanych w badaniu

**obliczone z przedziałów ufności podanych w badaniu

różnica jest statystycznie istotna także dla analizy wrażliwości, czyli z wykluczeniem chorych, którzy ponownie przyjęli dawkę ALM, przyjmowali alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby lub przyjęli IFN beta 1a po 36 miesiącu obserwacji: Rate ratio podane w badaniu wyniosło 0,35 (95% CI: 0,20; 0,60), p=0,0002

w badaniu wynik obliczony metodą mixed model z dostosowaniem pod względem wyjściowej wrażliwości na kontrast, wyniku EDSS, wieku, kraju pochodzenia i zapalenia nerwu wzrokowego w wywiadzie był istotny statystycznie, p=0,0285

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności alemtuzumabu na podstawie badań (ciągłe punkty końcowe - mediany)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		Różnica median (IQR)	IS
			Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI [%]	24 m-ce	CARE MS I	-9,3 (-19,6; -0,2)	376	-6,5 (-20,7; 2,5)	187	-2,8 (b/d)	NIE p=0,31**
	36 m-cy*	CAMMS223	-18,2 (-35,7; 5,3)	80	-13,3 (-28,5; 19,0)	60	-4,9 (b/d)	NIE p=0,21** TAK p=0,01***
Zmiana objętości mózgu w obrazach T1-zależnych MRI [%]	36 m-cy	CAMMS223	-0,9 (-2,9; 1,4)	107	-1,8 (-5,0; 0,9)	103	0,9 (b/d)	NIE p=0,16**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		Różnica median (IQR)	IS
			Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Zmiana frakcji mięszu mózgu [%]	24 m-ce	CARE MS I	-0,87 (-1,47; -0,25)	376	-1,49 (-2,36; -0,57)	187	0,62 (b/d)	TAK p<0,0001 **

*różnica między ALM w dawce 12 mg a IFN beta 1a 44 µg nie była istotna statystycznie po 36 miesiącach, różnica IS była widoczna natomiast po 12 miesiącach (p=0,02) i po 24 miesiącach (p=0,01)

**dane z badania

***dane z badania, p-wartość dla porównania z uwzględnieniem wszystkich punktów pomiaru obliczona testem Wei-Lachin

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności alemtuzumabu na podstawie badań (dychotomiczne punkty końcowe - OR/HR, RD, NNT)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR/HR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa wyniku w skali EDSS	36 m-cy	CAMMS223	58 (54,2)	107	35 (33,7)	104	2,33 (1,34; 4,07)	0,21 (0,07; 0,34)	5 (3; 15)	TAK
	80,6 m-cy	CAMMS223	53 (49,5)	107	29 (27,9)	104	2,54 (1,43; 4,50)	0,22 (0,09; 0,34)	5 (3; 12)	TAK**
Brak zmian w wyniku w skali EDSS	36 m-cy	CAMMS223	25 (23,4)	107	26 (25,0)	104	0,91 (0,49; 1,72)	-0,02 (-0,13; 0,10)	n/d	NIE
	80,6 m-cy	CAMMS223	28 (26,2)	107	24 (23,1)	104	1,18 (0,63; 2,21)	0,03 (-0,09; 0,15)	n/d	NIE
Pogorszenie wyniku w skali EDSS	36 m-cy	CAMMS223	24 (22,4)	107	43 (41,3)	104	0,41 (0,23; 0,75)*	-0,19 (-0,31; -0,07)	6 (4; 15)	TAK
	80,6 m-cy	CAMMS223	26 (24,3)	107	51 (49,0)	104	0,33 (0,19; 0,60)	-0,25 (-0,37; -0,12)	4 (3; 9)	TAK
Poprawa wyniku w skali EDSS	80,6 m-cy 2 cykle ALM (w grupie ALM)	CAMMS223	39 (50,0)	78	29 (27,9) ⁵	104	2,59 (1,40; 4,79)	0,22 (0,08; 0,36)	5 (3; 13)	TAK
Brak zmiany w skali EDSS		CAMMS223	18 (23,1)	78	24 (23,1)	104	1,00 (0,50; 2,01)	0,00 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE
Pogorszenie wyniku w skali EDSS		CAMMS223	21 (26,9)	78	51 (49,0)	104	0,38 (0,20; 0,72)	-0,22 (-0,36; -0,08)	5 (3; 13)	TAK
Chorzy wolni od rzutów i stalego narastania niepełnosprawności	24 m-ce	CARE MS I	279 (74,2)	376	104 (55,6)	187	OR=2,36 #⁶ (1,62; 3,43)	0,19 (0,10; 0,27)	6 (4; 10)	TAK
Chorzy wolni od rzutów i stalego narastania niepełnosprawności (ocena na podstawie zmian w obrazie MRI)		CARE MS I	139 (38,6)	360	46 (26,7)	172	OR=1,75#⁷ (1,17; 2,61)	0,12 (0,04; 0,20)	9 (5; 25)	TAK
Chorzy wolni od rzutów i stalego narastania niepełnosprawności	36 m-cy	CAMMS223	73 (68,2)	107	49 (45,8)	107	HR=0,39# (0,25; 0,60)	n/d	n/d	TAK p<0,0001#

⁵ Błąd ekstrakcji danych Coles 2012b appx

⁶ W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano błąd ekstrakcji, w niniejszej AWA wartość zgodna z publikacją Cohen 2012

⁷ W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano błąd ekstrakcji, w niniejszej AWA wartość zgodna z publikacją Cohen 2012

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR/HR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
(Stałe narastanie niepełnosprawności w czasie 3 m-cy)										
Chorzy wolni od rzutów i stałego narastania niepełnosprawności (Stałe narastanie niepełnosprawności w czasie 6 m-cy)		CAMMS223	79 (73,8)	107	52 (48,6)	107	HR=0,33# (0,20; 0,54)	n/d	n/d	TAK p<0,0001#
Pacjenci z jakimkolwiek rzutem ⁸	24 m-ce	CARE MS I	82 (21,8)	376	75 (40,1)	187	RR=0,45* ⁹ (0,32; 0,63)	-0,18 (-0,26; -0,10)	6 (4; 10)	TAK&
	36 m-cy	CAMMS223	24 (21,4)	112	45 (40,5)	111	HR=0,31* (0,18; 0,52)	n/d	n/d	TAK p<0,001
	80,6 miesiąca	CAMMS223	30 (26,8)	112	51 (45,9)	111	OR=0,43* (0,25; 0,75)	-0,19 (-0,32; -0,07)	6 (4; 15)	TAK^
Nowe lub powiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych MRI	24 m-ce	CARE MS I	176 (48,5)	363	99 (57,6)	172	OR=0,69 (0,48; 1,00)	-0,09 (-0,18; -0,0007)	12 (6; 1429)	TAK
Ogniska demielinizacyjne oznaczone gadolinem w obrazach T2-zależnych MRI	24 m-ce	CARE MS I	26 (7,1)	366	34 (19,1)	178	OR=0,32 (0,19; 0,56)	-0,12 (-0,18; -0,06)	9 (6; 17)	TAK

*OR podany w badaniu wyniósł 0,41 (95% CI: 0,24; 0,69), p<0,001

**różnica jest statystycznie istotna także dla analizy wrażliwości, czyli z wykluczeniem chorych, którzy ponownie przyjęli dawkę ALM, przyjmowali alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby lub przyjęli IFN beta 1a po 36 miesiącu obserwacji, OR podany w badaniu wynosi 2,60 (95% CI: 1,55; 4,38), p=0,0003

*dane z badania

& w publikacji oceniono także istotność statystyczną różnicy między grupami dla podgrup: chorzy, u których stwierdzono obecność przeciwciał anty IFN beta 1a: p=0,0047 oraz chorzy, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anty IFN beta 1a: p<0,0001; różnica między grupami jest statystycznie istotna także po przeprowadzeniu analizy wrażliwości, czyli: po wykluczeniu chorych przyjmujących alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby: p<0,0001, po uwzględnieniu wszystkich zrandomizowanych chorych: p<0,0001, po uwzględnieniu próby wybranej za pomocą metody eliminacji wstecznej: p<0,0001, po wykluczeniu wyników dla rzutów choroby z EDSS ocenionym przez niezaślepionych badaczy: p<0,0001 (na podstawie Cohen 2012 appx)

^różnica jest statystycznie istotna także dla analizy wrażliwości, czyli z wykluczeniem chorych, którzy ponownie przyjęli dawkę ALM, przyjmowali alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby lub przyjęli IFN beta 1a po 36 miesiącu obserwacji, na podstawie danych podanych w badaniu obliczono: OR wyniosło 0,44 (95% CI: 0,25; 0,77), RD= -0,18 (95% CI: -0,30; -0,06), p=0,003

⁸ W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano błąd ekstrakcji, w niniejszej AWA nazwa punktu końcowego zgodna z publikacją Cohen 2012 i Coles 2008

⁹ W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano błąd ekstrakcji, w niniejszej AWA wartość zgodna z publikacją Cohen 2012

Wg odnalezionych przez wnioskodawcę wyników badań, terapia ALM jest skuteczniejsza niż terapia IFN beta 1a w zakresie szeregu istotnych klinicznie punktów końcowych. W analizie aktywności choroby, czyli częstości rzutów i stałego narastania niepełnosprawności wykazano istotną przewagę ALM nad IFN beta 1a po 24 i po 36 miesiącach. Zastosowanie ALM skutkowało mniejszą redukcją frakcji mięszu mózgu w porównaniu z IFN beta 1a. W grupie stosującej ALM obserwowano mniej nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w porównaniu z IFN beta 1a, siła interwencji jest jednak niska.

W zakresie zmiany widzenia w niskim kontraście czas do utrwalonego pogorszenia wrażliwości na kontrast o 0,15 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 3 miesiące) wykazano przewagę ALM.

Nie zaobserwowano jednak, by ALM istotnie skuteczniej niż IFN beta 1a zmniejszał niepełnosprawność w czasie 24 miesięcy. Istotna klinicznie zmiana w skali EDSS wynosi co najmniej 1,0, różnice średnich między grupami nie przekraczały jednak tej wartości. Nie stwierdzono różnic w skuteczności ALM i IFN beta 1a w redukcji aktywności choroby ocenianej w skali MSFC. Redukcja ognisk demielinizacyjnych była porównywalna w obydwu ocenianych grupach. W zakresie zmiany widzenia w niskim kontraście czas do utrwalonego pogorszenia wrażliwości na kontrast o 0,15 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 6 miesiące) i o 0,30 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 3 i 6 miesięcy) nie wykazano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015, poz. 345)

Analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa alemtuzumabu

W analizie wnioskodawcy **ALM** został porównany do refundowanego komparatora IFN beta 1a.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono **przez pogrubienie**.

Tabela 22. Częstość występowania zgonów na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgon	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	80,6 m-cy*	CAMMS223	1 (0,9)	108	1 (0,9)	107	0,99 (0,06; 16,05)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

*w grupie ALM 12 mg odnotowano 0,2 zgony/100 pacjentolat, a w grupie IFN beta 1a 0,3 zgony/100 pacjentolat

Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a, 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CDN ogółem	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	-	-	-
CZN uwzgl. rzuty SM [^]	24 m-ce*****	CARE MS I	69 (18,4)	376	27 (14,4)	187	1,33 (0,82; 2,16)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
CZN inne niż rzuty SM	24 m-ce	CARE MS I	51 (13,6)	376	14 (7,5)	187	1,94 (1,04; 3,60)	0,06 (0,01; 0,11)	16 (9; 100)	TAK
CZN	36 m-cy***	CAMMS223	24 (22,2)	108	24 (22,4)	107	0,99 (0,52; 1,88)	-0,002 (-0,11; 0,11)	n/d	NIE
	80,6 m-cy*	CAMMS223	30 (27,8)	108	29 (27,1)	107	1,03 (0,57; 1,88)	0,01 (-0,11; 0,13)	n/d	NIE
ZN ogółem*****	24 m-ce****	CARE MS I	361 (96,0)	376	172 (92,0)	187	2,10 (1,00; 4,39)	0,04 (-0,003; 0,08)	n/d	NIE
	36 m-cy**	CAMMS223	108 (100)	108	107 (100)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

*w grupie ALM 12 mg odnotowano 60 ciężkich zdarzeń niepożądanych (13 zdarzeń/100 pacjento-lat), a w grupie IFN beta 1a 87 ciężkich zdarzeń niepożądanych (23 zdarzenia/100 pacjento-lat)

**w grupie ALM odnotowano 2 229 zdarzeń niepożądanych (7,2 zdarzeń/osobę/rok), a w grupie IFN beta 1a odnotowano 1 404 zdarzeń niepożądanych (5,3 zdarzeń/osobę/rok)

***w grupie ALM odnotowano 43 ciężkie zdarzenia niepożądane (0,11 zdarzeń/osobę/rok), a w grupie IFN beta 1a odnotowano 87 ciężkich zdarzeń niepożądanych (0,3 zdarzeń/osobę/rok). Ciężkie zdarzenie niepożądane zdefiniowano jako zdarzenia zagrażające życiu, prowadzące do zgonu, wymagające hospitalizacji lub przedłużenia hospitalizacji, prowadzące do niepełnosprawności, prowadzące do powstania wady wrodzonej płodu lub wymagające interwencji medycznej lub chirurgicznej. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ponad dwukrotnie częściej w grupie IFN beta 1a w porównaniu do grupy ALM i były w dużej mierze spowodowane leczeniem nawrotów stwardnienia rozsianego

****w grupie ALM 12 mg odnotowano 5 829 zdarzeń niepożądanych (7,73 zdarzenia/osobę/rok), w grupie IFN beta 1a odnotowano 1 784 zdarzenia niepożądane (4,94 zdarzenia/osobę/rok)

*****w grupie ALM 12 mg odnotowano 98 ciężkich zdarzeń niepożądanych (0,13 zdarzenia/osobę/rok), w grupie IFN beta 1a odnotowano 33 ciężkie zdarzenia niepożądane (0,09 zdarzenia/osobę/rok)

*****w publikacji *Coles 2012* w grupie ALM 12 mg odnotowano ogółem 2 724 zdarzenia niepożądane (567 zdarzeń/100 pacjento-lat), a w grupie IFN beta 1a odnotowano 1 689 zdarzeń niepożądanych (449 zdarzeń/100 pacjento-lat), w badaniu *Coles 2012* podano jedynie informacje o liczbie chorych z danym zdarzeniem, w związku z powyższym nie było możliwe dokonanie jakichkolwiek dalszych obliczeń

[^]rzuty choroby rozpatrywane w ramach analizy bezpieczeństwa nie są tożsame z rzutami choroby rozpatrywanymi w ramach analizy skuteczności

\$ niemożliwe do oszacowania

ZN – zdarzenia niepożądane

CZN - ciężkie zdarzenia niepożądane

CDN – ciężkie działania niepożądane

Tabela 24. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a, 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Infekcje ogółem	24 m-ce	CARE MS I	7 (1,9)	376	2 (1,1)	187	1,75 (0,36; 8,53)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	36 m-cy	CAMMS223	3 (2,8)	108	2 (1,9)	107	1,50 (0,25; 9,16)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	80,6 m-cy#	CAMMS223	6 (5,6)	108	3 (2,8)	107	2,04 (0,50; 8,37)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (<i>Listeria</i>)	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Cewnikowe zakażenie żyły centralnej	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Gruźlica rozsiana^^	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Opryszczkowe zapalenie opon mózgowych^^	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Infekcje ogółem	24 m-ce	CARE MS I	253 (67,3)	376	85 (45,5)	187	2,47 (1,72; 3,54)	0,22 (0,13; 0,30)	4 (3; 7)	TAK
	36 m-cy	CAMMS223	71 (65,7)	108	50 (46,7)	107	2,19 (1,26; 3,79)	0,19 (0,06; 0,32)	5 (3; 16)	TAK
	80,6 m-cy##	CAMMS223	77 (71,3)	108	54 (50,5)	107	2,44 (1,39; 4,28)	0,21 (0,08; 0,34)	4 (2; 12)	TAK
Zakażenie wywołane <i>Candidia</i> ogółem^	24 m-ce	CARE MS I	21 (5,6)	376	4 (2,1)	187	2,71 (0,92; 8,00)	0,03 (0,003; 0,07)	33 (14; 333)	TAK
Kandydoza^	24 m-ce	CARE MS I	7 (1,9)	376	1 (0,5)	187	3,53 (0,43; 28,89)	0,01 (-0,003; 0,03)	n/d	NIE
Kandydoza jamy ustnej^	24 m-ce	CARE MS I	8 (2,1)	376	0 (0,0)	187	4,56 (1,04; 20,02)	0,02 (0,005; 0,04)	50 (25; 200)	TAK
Kandydoza jamy ustnej i gardła^	24 m-ce	CARE MS I	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Kandydoza przełyku^	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Kandydoza sromu i pochwy^	24 m-ce	CARE MS I	7 (1,9)	376	2 (1,1)	187	1,75 (0,36; 8,53)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Opryszczkowe zapalenie opon mózgowych <i>Herpes</i> ^	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zakażenie wirusem <i>Herpes</i> ^	24 m-ce	CARE MS I	62 (16,5)	376	3 (1,6)	187	12,11 (3,75; 39,13)	0,15 (0,11; 0,19)	6 (5; 9)	TAK
Zakażenie wirusem <i>Herpes simplex</i>	24 m-ce^	CARE MS I	50 (13,3)	376	3 (1,6)	187	9,41 (2,89; 30,58)	0,12 (0,08; 0,16)	8 (6; 12)	TAK
	36 m-cy^^	CAMMS223	9 (8,3)	108	3 (2,8)	107	3,15 (0,83; 11,98)	0,06 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
Zakażenie wirusowe <i>Herpes</i>	24 m-ce^	CARE MS I	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	36 m-cy^^	CAMMS223	2 (1,9)	108	1 (0,9)	107	2,00 (0,18; 22,39)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE

^zdarzenia niepożądane występujące ≥5% w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^^zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnie zainteresowania

^^^zdarzenia niepożądane występujące > 5% chorych w którejkolwiek z badanych grup

#w grupie ALM 12 mg odnotowano wystąpienie 1,5 ciężkich infekcji/100 pacjento-lat, a w grupie IFN beta 1a odnotowano 0,8 ciężkich infekcji/100 pacjento-lat

##w grupie ALM 12 mg odnotowano wystąpienie 62,2 infekcji/100 pacjento-lat, a w grupie IFN beta 1a odnotowano 35,4 infekcji/100 pacjento-lat

Tabela 25. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a, 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Brodawczak pęcherza moczowego**	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Mięsak gładkokomórkowy macicy	24 m-ce**	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Nowotwór złośliwy tarczycy**	24 m-ce	CARE MS I	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Torbiel jajnika	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Torbiel jajnika (pęknięta)	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Nowotwór złośliwy	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	1* (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

*rak jelita grubego (0,0036 zdarzeń/osobę/rok)

**zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

Tabela 26. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a, 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	24 m-ce	CARE MS I	5 (1,3)	376	0 (0,0)	187	4,52 (0,70; 29,25)	0,01 (-0,0009; 0,03)	n/d	NIE
Agranulocytoza**	24 m-ce	CARE MS I	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Małopłytkowość autoimmunologiczna**	24 m-ce	CARE MS I	3 (0,8)	376	0 (0,0)	187	4,49 (0,40; 49,88)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
Samoistna plamica małopłytkowa	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	80,6 m-cy***	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	24 m-ce	CARE MS I	66 (17,6)	376	36 (19,3)	187	0,89 (0,57; 1,40)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
Limfopenia*	24 m-ce	CARE MS I	26 (6,9)	376	8 (4,3)	187	1,66 (0,74; 3,75)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
Małopłytkowość autoimmunologiczna*	24 m-ce	CARE MS I	3 (0,8)	376	0 (0,0)	187	4,49 (0,40; 49,88)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
Samoistna plamica małopłytkowa	24 m-ce*	CARE MS I	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	36 m-cy	CAMMS223	2 (1,9)	108	1 (0,9)	107	2,00 (0,18; 22,39)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
	80,6 m-cy***	CAMMS223	2 (1,9)	108	1 (0,9)	107	2,00 (0,18; 22,39)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE

*zdarzenia niepożądane występujące ≥5% w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

**zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

***samoistna plamica małopłytkowa została zdefiniowana jako: hemoglobina w normie, liczba białych krwinek w normie (poza limfopenię z powodu leczenia alemtuzumabem), bez powiększenia śledziony, rozmaz krwi w normie z wyjątkiem zmniejszenia liczby płytek (bez zlepiania) oraz albo potwierdzona liczba płytek 50 000/l, ale 100 000/l co najmniej 2 razy pod rząd w okresie co najmniej 1. miesiąca albo potwierdzona liczba płytek 50 000/l bez zlepiania co najmniej 2 razy pod rząd w dowolnym okresie czasu

Tabela 27. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Szok anafilaktyczny**	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,52 (0,07; 285,53)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Zaburzenia układu immunologicznego ogółem*	24 m-ce	CARE MS I	23 (6,1)	376	4 (2,1)	187	2,98 (1,02; 8,75)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (14; 100)	TAK
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	36 m-cy	CAMMS223	6 (5,6)	108	1 (0,9)	107	6,24 (0,74; 52,70)	0,05 (-0,0007; 0,09)	n/d	NIE

*zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

**zdarzenie to, po pierwszej infuzji zostało zakwalifikowane jako szok anafilaktyczny, później jednak klasyfikację zmieniono na niedociśnienie nie związane z szokiem anafilaktycznym

Tabela 28. Częstość występowania zaburzeń endokrynologicznych na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a, 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Zdarzenia niepożądane związane z tarczycą ogółem	24 m-ce	CARE MS I	4 (1,1)	376	0 (0,0)	187	4,51 (0,56; 36,29)	0,01 (-0,003; 0,02)	n/d	NIE
	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	80,6 m-cy##	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Nadczynność tarczycy (Choroba Basedowa)^^^	24 m-ce	CARE MS I	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Nadczynność tarczycy	24 m-ce^^	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Przełom tarczycowy^^	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Wole^^	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Zdarzenia niepożądane związane z tarczycą ogółem	24 m-ce	CARE MS I	68 (18,1)	376	12 (6,4)	187	3,22 (1,70; 6,11)	0,12 (0,06; 0,17)	8 (5; 16)	TAK
	36 m-cy*	CAMMS223	28 (25,9)	108	3 (2,8)	107	12,13 (3,56; 41,34)	0,23 (0,14; 0,32)	4 (3; 7)	TAK
	80,6 m-cy#	CAMMS223	36 (33,3)	108	4 (3,7)	107	12,88 (4,39; 37,76)	0,30 (0,20; 0,39)	3 (2; 5)	TAK
Guzki tarczycy^	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Nadczynność tarczycy	24 m-ce^&	CARE MS I	28 (7,4)	376	3 (1,6)	187	4,93 (1,48; 16,45)	0,06 (0,03; 0,09)	16 (11; 33)	TAK
	36 m-cy*	CAMMS223	17 (15,7)	108	1 (0,9)	107	19,80 (2,58; 151,70)	0,15 (0,08; 0,22)	6 (4; 12)	TAK
Niedoczynność tarczycy	24 m-ce^&	CARE MS I	18 (4,8)	376	4 (2,1)	187	2,30 (0,77; 6,90)	0,03 (-0,003; 0,06)	n/d	NIE
	36 m-cy*	CAMMS223	8 (7,4)	108	1 (0,9)	107	8,48 (1,04; 69,02)	0,06 (0,01; 0,12)	16 (8; 100)	TAK
Przełom tarczycowy^	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a, 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Torbiel tarczycy*	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Wole	24 m-ce^	CARE MS I	6 (1,6)	376	0 (0,0)	187	4,53 (0,82; 24,96)	0,02 (0,0009; 0,03)	50 (33; 1111)	TAK
	36 m-cy*	CAMMS223	1 (0,9)	108	1 (0,9)	107	0,99 (0,06; 16,05)	-0,001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zapalenie tarczycy^&&	24 m-ce	CARE MS I	11 (2,9)	376	2 (1,1)	187	2,79 (0,61; 12,71)	0,02 (-0,004; 0,04)	n/d	NIE

#w grupie ALM 12 mg odnotowano 44 zdarzenia niepożądane związane z tarczycą (9,2 zdarzenia/100 pacjento-lat), a w grupie IFN beta 1a 6 zdarzeń niepożądanych związanych z tarczycą (1,6 zdarzeń/osobę/100 pacjento-lat)

##w grupie ALM odnotowano 1 ciężkie zdarzenie niepożądane związane z tarczycą (0,2 zdarzenia/osobę/rok), a w grupie IFN beta 1a nie odnotowano żadnego tego typu zdarzenia niepożądanego (0 zdarzeń/osobę/rok)

*zdarzenia niepożądane o podłożu autoimmunologicznym

&&Nadczynność tarczycy obejmuje: nadczynność tarczycy, choroba Basedowa; niedoczynność tarczycy obejmuje: niedoczynność tarczycy, pierwotna niedoczynność tarczycy; zapalenie tarczycy obejmuje: zapalenie tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, podostre zapalenie tarczycy

^zdarzenia niepożądane występujące ≥5% w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^^zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

Tabela 29. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badania CAMMS223

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Hipokaliemia	36 m-cy	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
Odwodnienie	36 m-cy	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	

Tabela 30. Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a, 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Zaburzenia psychiczne ogółem^^	24 m-ce	CARE MS I	2 (0,5)	376	1 (0,5)	187	0,99 (0,09; 11,04)	-0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Choroba afektywna dwubiegunowa	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Depresja	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Niepokój	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Bezsenna	24 m-ce^&	CARE MS I	57 (15,2)	376	31 (16,6)	187	0,90 (0,56; 1,45)	-0,01 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
	36 m-cy^^	CAMMS223	15 (13,9)	108	16 (15,0)	107	0,92 (0,43; 1,96)	-0,01 (-0,10; 0,08)	n/d	NIE
Depresja	24 m-ce^	CARE MS I	28 (7,4)	376	14 (7,5)	187	0,99 (0,51; 1,94)	-0,001 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
	36 m-cy^^	CAMMS223	14 (13,0)	108	19 (17,8)	107	0,69 (0,33; 1,46)	-0,05 (-0,14; 0,05)	n/d	NIE

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a, 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Niepokój	24 m-ce [^]	CARE MS I	24 (6,4)	376	10 (5,3)	187	1,21 (0,56; 2,58)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	36 m-cy ^{^^}	CAMMS223	10 (9,3)	108	12 (11,2)	107	0,81(0,33; 1,96)	-0,02 (-0,10; 0,06)	n/d	NIE

& zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u \geq 5% chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u \geq 2 chorych [^]zdarzenia niepożądane występujące \geq 5% w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

[^]zdarzenia niepożądane występujące \geq 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

^{^^} zdarzenia niepożądane występujące > 10% chorych w którejkolwiek z badanych grup

Tabela 31. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a, 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Zaburzenia neurologiczne ogółem	36 m-cy	CAMMS223	8 (7,4)	108	14 (13,1)	107	0,53 (0,21; 1,32)	-0,06 (-0,14; 0,02)	n/d	NIE
Ból głowy	24 m-ce ^{^^}	CARE MS I	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Hipesteżja (osłabienie czucia) w okolicy jamy ustnej	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,00)	108	1 (0, 9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Parestezje (czucie opaczne) w obrębie jamy ustnej	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,00)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Rzut stwardnienia rozsianego^{^^}	24 m-ce	CARE MS I	19 (5,1)	376	13 (7,0)	187	0,71 (0,34; 1,48)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Zdarzenia neurologiczne ogółem^{^^^}	36 m-cy	CAMMS223	58 (53,7)	108	71 (66,4)	107	0,59 (0,34; 1,02)	-0,13 (-0,26; 0,003)	n/d	NIE
Ból głowy	24 m-ce ^{^&}	CARE MS I	190 (50,5)	376	52 (27,8)	187	2,65 (1,82; 3,87)	0,23 (0,15; 0,31)	NNH=4 (3; 6)	TAK
	36 m-cy ^{^^}	CAMMS223	31 (28,7)	108	30 (28,0)	107	1,03 (0,57; 1,87)	0,01 (-0,11; 0,13)	n/d	NIE
Niedoczulica[^]	24 m-ce	CARE MS I	28 (7,4)	376	19 (10,2)	187	0,71 (0,39; 1,31)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
Parastezje[^]	24 m-ce	CARE MS I	32 (8,5)	376	13 (7,0)	187	1,25 (0,64; 2,43)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
Postępująca wieloogniskowa encefalopatia	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Rzut stwardnienia rozsianego[^]	24 m-ce	CARE MS I	80 (21,3)	376	73 (39,0)	187	0,42 (0,29; 0,62)	-0,18 (-0,26; -0,10)	NNT=6 (4; 10)	TAK
Zawroty głowy (ang. dizziness)^{^&}	24 m-ce	CARE MS I	33 (8,8)	376	8 (4,3)	187	2,15 (0,97; 4,76)	0,04 (0,004; 0,09)	NNH=25 (11, 250)	TAK

& zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u \geq 5% chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u \geq 2 chorych

[^]zdarzenia niepożądane występujące \geq 5% w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^{^^}zdarzenia niepożądane występujące \geq 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

^{^^^} zdarzenia niepożądane występujące > 10% chorych w którejkolwiek z badanych grup

Tabela 32. Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Zanik nerwu wzrokowego	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Zaburzenia w obrębie oka ogółem [^]	24 m-ce	CARE MS I	50 (13,3)	376	20 (10,7)	187	1,28 (0,74; 2,22)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE

[^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w każdej z badanej grup

Tabela 33. Częstość występowania zaburzenia ucha i błędnika na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Upośledzenie słuchu	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,00)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Zaburzenia ucha i błędnika ogółem [^]	24 m-ce	CARE MS I	34 (9,0)	376	6 (3,2)	187	3,00 (1,24; 7,28)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK

[^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w każdej z badanej grup

Tabela 34. Częstość występowania zaburzeń serca na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Arytmia	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Migotanie przedsionków ^{^^&}	24 m-ce	CARE MS I	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Omdlenie	24 m-ce ^{^^}	CARE MS I	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Tachykardia zatokowa ^{^^}	24 m-ce	CARE MS I	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zawał mięśnia sercowego	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	1 (0,9)	107	0,99 (0,06; 16,05)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Tachykardia ^{^&}	24 m-ce	CARE MS I	35 (9,3)	376	3 (1,6)	187	6,30 (1,91; 20,75)	0,08 (0,04; 0,11)	12 (9; 25)	TAK

&zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u $\geq 5\%$ chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

[^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^{^^}zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnie zainteresowania

Tabela 35. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Krwotok mózgowy	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Niedociśnienie tętnicze ^{^^} &	24 m-ce	CARE MS I	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

^{^^}zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

& zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u ≥ 5% chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

\$ Niemożliwe do obliczenia

Tabela 36. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Zab. ukl. oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem ^{^^}	24 m-ce	CARE MS I	4 (1,1)	376	1 (0,5)	187	2,00 (0,22; 18,02)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Astma	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Świszczący oddech	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zapalenie oskrzeli	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zatorowość płucna	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Ból jamy ustnej i gardła [^]	24 m-ce	CARE MS I	42 (11,2)	376	11 (5,9)	187	2,01 (1,01; 4,01)	0,05 (0,01; 0,10)	20 (10; 100)	TAK
Cytomegalowirusowe zapalenie płuc	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Duszność [^] &	24 m-ce	CARE MS I	32 (8,5)	376	4 (2,1)	187	4,26 (1,48; 12,22)	0,06 (0,03; 0,10)	16 (10; 33)	TAK
Grypa	24 m-ce [^]	CARE MS I	28 (7,4)	376	11 (5,9)	187	1,29 (0,63; 2,65)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
	36 m-cy ^{^^}	CAMMS223	10 (9,3)	108	6 (5,6)	107	1,72 (0,60; 4,91)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
Kaszel [^]	24 m-ce	CARE MS I	39 (10,4)	376	10 (5,3)	187	2,05 (1,00; 4,20)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (11; 100)	TAK
Zakażenie dolnych dróg oddechowych ^{^^}	36 m-cy	CAMMS223	12 (11,1)	108	2 (1,9)	107	6,56 (1,43; 30,07)	0,09 (0,03; 0,16)	11 (6; 33)	TAK
Zakażenie górnych dróg oddechowych	24 m-ce [^]	CARE MS I	57 (15,2)	376	25 (13,4)	187	1,16 (0,70; 1,92)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
	36 m-cy ^{^^}	CAMMS223	48 (44,4)	108	29 (27,1)	107	2,15 (1,22; 3,81)	0,17 (0,05; 0,30)	5 (3; 20)	TAK
Zapalenie błony śluzowej nosa [^]	24 m-ce	CARE MS I	20 (5,3)	376	6 (3,2)	187	1,69 (0,67; 4,29)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Zapalenie nosogardzieli [^]	24 m-ce	CARE MS I	74 (19,7)	376	25 (13,4)	187	1,59 (0,97; 2,60)	0,06 (-0,001; 0,13)	n/d	NIE
Zapalenie oskrzeli [^]	24 m-ce	CARE MS I	23 (6,1)	376	4 (2,1)	187	2,98 (1,02; 8,75)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (14; 100)	TAK

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii</i>	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zapalenie płuc wywołane wirusem Herpes [^]	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zapalenie zatok [^]	24 m-ce	CARE MS I	30 (8,0)	376	9 (4,8)	187	1,71 (0,80; 3,69)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE

& zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u ≥ 5% chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

[^]zdarzenia niepożądane występujące ≥5% w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^{^^}zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

^{^^^}zdarzenia występujące > 5% chorych w którejkolwiek z badanych grup

\$ niemożliwe do obliczenia

Tabela 37. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Kamica ślinianek	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Martwica zęba	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Niedrożność jelit	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Niestrawność (dyspepsja)	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	-0,01 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Nudności	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Przepuklina brzuszna	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Przetoka jelitowo-skinna	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Wymioty	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	-0,01 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zakażenie zęba ^{^^}	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zapalenie błony śluzowej żołądka	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zapalenie otrzewnej	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zapalenie przelyku	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zapalenie wyrostka robaczkowego	24 m-ce ^{^^}	CARE MS I	2 (0,5)	376	1 (0,5)	187	0,99 (0,09; 11,04)	-0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zapalenie żołądka i jelita grubego	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Ból w okolicach miednicy	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Biegunka	24 m-ce [^]	CARE MS I	36 (9,6)	376	6 (3,2)	187	3,19 (1,32; 7,72)	0,06 (0,02; 0,10)	NNH=16 (10; 50)	TAK

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ból brzucha	36 m-cy ^{^^^}	CAMMS223	10 (9,3)	108	7 (6,5)	107	1,46 (0,53; 3,98)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
	24 m-ce [^]	CARE MS I	21 (5,6)	376	5 (2,7)	187	2,15 (0,80; 5,80)	0,03 (-0,004; 0,06)	n/d	NIE
	36 m-cy ^{^^^}	CAMMS223	5 (4,6)	108	15 (14,0)	107	0,30 (0,10; 0,85)	-0,09 (-0,17; -0,02)	NNT=12 (6; 50)	TAK
Ból nadbrzusza [^]	24 m-ce	CARE MS I	22 (5,9)	376	0 (0,0)	187	4,74 (1,92; 11,70)	0,06 (0,03; 0,08)	NNH=16 (12; 33)	TAK
Grzybicze martwicze zapalenie [^]	24 m-ce	CARE MS I	12 (3,2)	376	3 (1,6)	187	2,02 (0,56; 7,25)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Niestrawność (dyspepsja) [^] &	24 m-ce	CARE MS I	33 (8,8)	376	8 (4,3)	187	2,15 (0,97; 4,76)	0,04 (0,004; 0,09)	NNH=25 (11; 250)	TAK
Nudności	24 m-ce ^{^&}	CARE MS I	66 (17,6)	376	14 (7,5)	187	2,63 (1,44; 4,82)	0,10 (0,05; 0,15)	NNH=10 (6; 20)	TAK
	36 m-cy ^{^^^}	CAMMS223	7 (6,5)	108	15 (14,0)	107	0,43 (0,17; 1,09)	-0,08 (-0,16; 0,01)	n/d	NIE
Wymioty [^] &	24 m-ce	CARE MS I	42 (11,2)	376	4 (2,1)	187	5,75 (2,03; 16,30)	0,09 (0,05; 0,13)	NNH=11 (7; 20)	TAK
Zaburzenia smaku	24 m-ce ^{^&}	CARE MS I	39 (10,4)	376	19 (10,2)	187	1,02 (0,57; 1,83)	0,00 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
	36 m-cy ^{^^^}	CAMMS223	10 (9,3)	108	22 (20,6)	107	0,39 (0,18; 0,88)	-0,11 (-0,21; -0,02)	NNT=10 (5; 50)	TAK
Zapalenie jamy ustnej ^{^^^}	36 m-cy	CAMMS223	5 (4,6)	108	2 (1,9)	107	2,55 (0,48; 13,43)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE

& zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u $\geq 5\%$ chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

[^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^{^^}zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

^{^^^}zdarzenia niepożądane występujące $> 10\%$ chorych w którejkolwiek z badanych grup

\$ niemożliwe do obliczenia

Tabela 38. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Toksyczność dotycząca wątroby ogółem	24 m-ce	CARE MS I	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Niewydolność wątroby	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Toksyczne zapalenie wątroby ^{^^}	24 m-ce	CARE MS I	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zapalenie wątroby typu A ^{^^}	24 m-ce	CARE MS I	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Toksyczność dotycząca wątroby ogółem	24 m-ce	CARE MS I	15 (4,1)	376	32 (17,1)	187	0,21 (0,11; 0,38)	-0,13 (-0,19; -0,07)	8 (6; 15)	TAK
Dyskineza dróg żółciowych [^]	24 m-ce	CARE MS I	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Hiperbilirubinemia [^]	24 m-ce	CARE MS I	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Kamica żółciowa [^]	24 m-ce	CARE MS I	3 (0,8)	376	0 (0,0)	187	4,49 (0,40; 49,88)	0,01 (-0,008; 0,02)	n/d	NIE
	36 m-cy	CAMMS223	2 (1,9)	108	16 (15,0)	107	0,11 (0,02; 0,48)	-0,13 (-0,20; 0,06)	8 (5; 17)	TAK
Nieprawidłowości funkcjonowania wątroby [^]	24 m-ce	CARE MS I	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

Powiększenie wątroby[^]	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Stłuszczenie wątroby[^]	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Tkliwość wątroby[^]	24 m-ce	CARE MS I	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Toksyczne zapalenie wątroby[^]	24 m-ce	CARE MS I	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby[^]	24 m-ce	CARE MS I	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

[^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^{^^}zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

[&]zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u $\geq 5\%$ chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

Tabela 39. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Obrzęk naczynioruchowy^{^^}	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Ospa wietrzna	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Pokrzywka^{^^&}	24 m-ce	CARE MS I	2* (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Półpasiec^{^^}	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zapalenie tkanki łącznej	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Ospa wietrzna[^]	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Pokrzywka^{^&}	24 m-ce	CARE MS I	52 (13,8)	376	5 (2,7)	187	5,84 (2,29; 14,89)	0,11 (0,07; 0,15)	9 (6; 14)	TAK
Półpasiec	24 m-ce [^]	CARE MS I	12 (3,2)	376	0 (0,0)	187	4,61 (1,37; 15,49)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK
Rumień[^]	24 m-ce	CARE MS I	20 (5,3)	376	6 (3,2)	187	1,69 (0,67; 4,29)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Stłuczenie	24 m-ce [^]	CARE MS I	38 (10,1)	376	11 (5,9)	187	1,80 (0,90; 3,61)	0,04 (-0,003; 0,09)	n/d	NIE
	36 m-cy ^{^^}	CAMMS223	4 (3,7)	108	3 (2,8)	107	1,33 (0,29; 6,10)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
Świąd^{^&}	24 m-ce	CARE MS I	52 (13,8)	376	3 (1,6)	187	9,84 (3,03; 31,96)	0,12 (0,08; 0,16)	8 (6; 12)	TAK
Uogólniona wysypka^{^&}	24 m-ce	CARE MS I	28 (7,4)	376	2 (1,1)	187	7,44 (1,75; 31,59)	0,06 (0,03; 0,09)	16 (11; 33)	TAK
Wysypka	24 m-ce ^{^&}	CARE MS I	174 (46,3)	376	9 (4,8)	187	17,04 (8,46; 34,29)	0,41 (0,36; 0,47)	2 (2; 2)	TAK

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	36 m-cy ^{^^}	CAMMS223	28 (25,9)	108	15 (14,0)	107	2,15 (1,07; 4,30)	0,12 (0,01; 0,22)	8 (4; 100)	TAK

*zidentyfikowano rozbieżność między publikacją Coles 2008 (n=1) a załącznikiem Cohen 2012 appx (n=2), przyjęto podejście konserwatywne

&zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u ≥ 5% chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

^zdarzenia niepożądane występujące ≥5% w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^^zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

^^^zdarzenia niepożądane występujące > 10% chorych w którejkolwiek z badanych grup

\$ niemożliwe do obliczenia

Tabela 40. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Ból kończyn	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	-0,01 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Ból pleców	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	-0,01 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	-0,01 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Wysunięcie krążka międzykręgowego	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (0, 9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśni gałki ocznej	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zapalenie stawów	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Złamania	36 m-ce	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Złamanie stopy^{^^}	24 m-ce	CARE MS I	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Ból kończyn	24 m-ce [^]	CARE MS I	35 (9,3)	376	15 (8,0)	187	1,18 (0,63; 2,21)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
	36 m-cy ^{^^}	CAMMS223	17 (15,7)	108	14 (13,1)	107	1,24 (0,58; 2,66)	0,03 (-0,07; 0,12)	n/d	NIE
Ból pleców	24 m-ce [^]	CARE MS I	48 (12,8)	376	13 (7,0)	187	1,96 (1,03; 3,71)	0,06 (0,01; 0,11)	16 (9; 100)	TAK
	36 m-cy ^{^^}	CAMMS223	8 (7,4)	108	10 (9,3)	107	0,78 (0,29; 2,05)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
Ból stawów	24 m-ce [^]	CARE MS I	41 (10,9)	376	10 (5,3)	187	2,17 (1,06; 4,43)	0,06 (0,01; 0,10)	16 (10; 100)	TAK
	36 m-cy ^{^^}	CAMMS223	15 (13,9)	108	11 (10,3)	107	1,41 (0,61; 3,22)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
Ból szyi[^]	24 m-ce	CARE MS I	21 (5,6)	376	2 (1,1)	187	5,47 (1,27; 23,59)	0,05 (0,02; 0,07)	20 (14; 50)	TAK
Oslabienie mięśni[^]	24 m-ce	CARE MS I	29 (7,7)	376	11 (5,9)	187	1,34 (0,65; 2,74)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Skurcze mięśni [^]	24 m-ce	CARE MS I	20 (5,3)	376	6 (3,2)	187	1,69 (0,67; 4,29)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Uczucie dyskomfortu w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego ^{^^^}	36 m-cy	CAMMS223	24 (22,2)	108	22 (20,6)	107	1,10 (0,57; 2,12)	0,02 (-0,09; 0,13)	n/d	NIE

[^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^{^^}zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

^{^^^}zdarzenia niepożądane występujące $> 10\%$ chorych w którejkolwiek z badanych grup

\$ niemożliwe do obliczenia

Tabela 41. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Dysuria (bolesne oddawanie moczu)	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Kamica nerkowa	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Nietrzymanie moczu	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Skurcz pęcherza	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zakażenie dróg moczowych	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zatrzymanie moczu	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	2 (1,9)	107	0,13 (0,01; 2,14)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem [^]	24 m-ce	CARE MS I	53 (14,1)	376	22 (11,8)	187	1,23 (0,72; 2,09)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
Obecność krwi w moczu ^{^&}	24 m-ce	CARE MS I	20 (5,3)	376	6 (3,2)	187	1,69 (0,67; 4,29)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Zakażenie dróg moczowych	24 m-ce [^]	CARE MS I	64 (17,0)	376	8 (4,3)	187	4,59 (2,15; 9,79)	0,13 (0,08; 0,18)	7 (5; 12)	TAK
	36 m-cy ^{^^}	CAMMS223	10 (9,3)	108	13 (12,1)	107	0,74 (0,31; 1,76)	-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	NIE

[^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^{^^}zdarzenia występujące $> 5\%$ chorych w którejkolwiek z badanych grup

[&]zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u $\geq 5\%$ chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

\$ niemożliwe do obliczenia

Tabela 42. Częstość występowania zaburzeń w okresie ciąży, porożenia i w okresie poporodowym na podstawie badania CAMMS223

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
Poronienie (przed 20. tygodniem ciąży)*	36 m-cy	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Poronienie partnerki**	36 m-cy	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zagrożenie poronieniem*	36 m-cy	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

*punkt końcowy obserwowany wśród kobiet

**punkt końcowy obserwowany wśród mężczyzn

\$ niemożliwe do obliczenia

Tabela 43. Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Endometrioza	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Nieregularne, obfite krwawienia menstruacyjne^^	24 m-ce	CARE MS I	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia miesiączkowania	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (1,4)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zakażenie macicy^^	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zakażenie szyjki macicy	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Nadmierne krwawienie menstruacyjne^	24 m-ce	CARE MS I	25 (6,6)	376	2 (1,1)	187	6,59 (1,54; 28,12)	0,06 (0,03; 0,08)	16 (12; 33)	TAK
Zaburzenia miesiączkowania^^^	36 m-cy	CAMMS223	8 (7,4)	108	9 (8,4)	107	0,87 (0,32; 2,35)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE
Zapalenie pochwy*	36 m-cy	CAMMS223	4 (3,7)	108	2 (1,9)	107	2,02 (0,36; 11,26)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE

*zdarzenia występujące > 5% chorych w każdej z badanych grup

^zdarzenia niepożądane występujące ≥5% w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^^zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

^^^zdarzenia niepożądane występujące > 10% chorych w którejkolwiek z badanych grup

Tabela 44. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania^^	24 m-ce	CARE MS I	2 (0,5)	376	1 (0,5)	187	0,99 (0,09; 11,04)	-0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Dyskomfort w klatce piersiowej	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Gorączka	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	-0,001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zmęczenie	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Reakcja w miejscu podania związana z infuzją lub iniekcją#	36 m-cy	CAMMS223	4 (3,7)	108	58 (54,2)	107	0,03 (0,01; 0,09)	-0,51 (-0,61; -0,40)	NNT=2 (2; 3)	TAK
Ból^	24 m-ce	CARE MS I	23 (6,1)	376	5 (2,7)	187	2,37 (0,89; 6,34)	0,03 (0,0009; 0,07)	NNH=33 (14; 1111)	TAK
Dreszcze^&	24 m-ce	CARE MS I	38 (10,1)	376	3 (1,6)	187	6,90 (2,10; 22,64)	0,09 (0,05; 0,12)	NNH=11 (8; 20)	TAK
Dyskomfort w klatce piersiowej^&	24 m-ce	CARE MS I	25 (6,6)	376	6 (3,2)	187	2,15 (0,87; 5,33)	0,03 (-0,001; 0,07)	n/d	NIE
Gorączka	24 m-ce^&	CARE MS I	139 (37,0)	376	18 (9,6)	187	5,51 (3,24; 9,35)	0,27 (0,21; 0,34)	NNH=3 (2; 4)	TAK
	36 m-cy^^	CAMMS223	12 (11,1)	108	11 (10,3)	107	1,09 (0,46; 2,59)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE
Objawy grypopodobne	24 m-ce^	CARE MS I	19 (5,1)	376	59 (31,6)	187	0,12 (0,07; 0,20)	-0,26 (-0,34; -0,19)	NNT=4 (3; 6)	TAK
	36 m-cy^^	CAMMS223	6 (5,6)	108	29 (27,1)	107	0,16 (0,06; 0,40)	-0,22 (-0,31; -0,12)	NNT=5 (4; 9)	TAK
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia leku^	24 m-ce	CARE MS I	19 (5,1)	376	87 (46,5)	187	0,06 (0,04; 0,11)	-0,41 (-0,49; -0,34)	NNT=3 (3; 3)	TAK
Uderzenia gorąca^&	24 m-ce	CARE MS I	44 (11,7)	376	10 (5,3)	187	2,35 (1,15; 4,77)	0,06 (0,02; 0,11)	NNH=16 (9; 50)	TAK
Zmęczenie	24 m-ce^&	CARE MS I	68 (18,1)	376	23 (12,3)	187	1,57 (0,95; 2,62)	0,06 (-0,003; 0,12)	n/d	NIE
	36 m-cy^^	CAMMS223	35 (32,4)	108	32 (29,9)	107	1,12 (0,63; 2,00)	0,03 (-0,10; 0,15)	n/d	NIE

&zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u $\geq 5\%$ chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

^zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^^zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

#jakkolwiek zdarzenie niepożądane występujące podczas infuzji ALM lub w czasie 2 dni po infuzji

^^^zdarzenia niepożądane występujące $> 10\%$ chorych w którejkolwiek z badanych grup

\$ niemożliwe do obliczenia

Tabela 45. Częstość występowania nieprawidłowych wyników badań diagnostycznych na podstawie badań

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Zaburzenia w wynikach badań endokrynologicznych ogółem^^	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
Zaburzenia w wynikach badań endokrynologicznych ogółem^	24 m-ce	CARE MS I	21 (5,6)	376	5 (2,7)	187	2,15 (0,80; 5,80)	0,03 (-0,004; 0,06)	n/d	NIE

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zwiększenie masy ciała ^{^^^}	36 m-cy	CAMMS223	8 (7,4)	108	7 (6,5)	107	1,14 (0,40; 3,27)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE
Zmniejszenie liczby limfocytów B ^{*&}	24 m-ce	CARE MS I	19 (5,1)	376	0 (0,0)	187	4,70 (1,78; 12,39)	0,05 (0,03; 0,07)	20 (14; 33)	TAK
Zmniejszenie liczby limfocytów CD4 ^{*&}	24 m-ce	CARE MS I	26 (6,9)	376	4 (2,1)	187	3,40 (1,17; 9,89)	0,05 (0,01; 0,08)	20 (12; 100)	TAK
Zmniejszenie liczby limfocytów CD8 ^{*&}	24 m-ce	CARE MS I	26 (6,9)	376	5 (2,7)	187	2,70 (1,02; 7,16)	0,04 (0,01; 0,08)	25 (12; 100)	TAK
Zmniejszenie liczby limfocytów T ^{*&}	24 m-ce	CARE MS I	22 (5,9)	376	5 (2,7)	187	2,26 (0,84; 6,07)	0,33 (-0,001; 0,06)	n/d	NIE
Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	24 m-ce ^{&}	CARE MS I	5 (1,3)	376	6 (3,2)	187	0,41 (0,12; 1,35)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE

*zdarzenia niepożądane występujące ≥5% w każdej z badanej grup

^zdarzenia niepożądane występujące ≥5% w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^^zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

^^^zdarzenia niepożądane występujące > 10% chorych w którejkolwiek z badanych grup

&zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u ≥ 5% chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

Tabela 46. Częstość występowania urazów, zatruć i powikłań po zabiegach na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Niewłaściwa dawka leku ^{^^&}	24 m-ce	CARE MS I	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Pooperacyjne zakażenie rany ^{^^}	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Toksyczność leku	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	\$	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zatrucie alkoholowe	36 m-ce	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

^^zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

&zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u ≥ 5% chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

\$ niemożliwe do obliczenia

Tabela 47. Częstość występowania zaburzeń związanych z procedurami medycznymi i chirurgicznymi na podstawie badania CAMMS223

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Amputacja urazowa kończyny	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Odbarczenie kanału nadgarstka	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Operacja szczęki	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

Tabela 48. Częstość występowania zaburzeń tarczycy na podstawie badania CAMMS223

Punkt końcowy	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Okres obserwacji: 80,6 m-cy								
Zaburzenia tarczycy ogółem*	42 (38,9)	108	7 (6,5)	107	9,09 (3,85; 21,45)	0,32 (0,22; 0,43)	3 (2; 4)	TAK
Nadczynność tarczycy	32 (29,6)	108	6 (5,6)	107	7,09 (2,82; 17,81)	0,24 (0,14; 0,34)	4 (3; 7)	TAK
Jawna nadczynność tarczycy ogółem	23 (21,3)	108	3 (2,8)	107	9,38 (2,72; 32,31)	0,18 (0,10; 0,27)	5 (4; 10)	TAK
Jawna nadczynność tarczycy z powodu choroby Graves-Basedowa	21 (19,4)	108	1 (0,9)	107	25,59 (3,37; 194,04)	0,19 (0,11; 0,26)	5 (3; 9)	TAK
Jawna nadczynność tarczycy z powodu podostrego zapalenia tarczycy	2 (1,9)	108	2 (1,9)	107	0,99 (0,14; 7,16)	-0,0002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Subkliniczna nadczynność tarczycy ogółem	9 (8,3)	108	3 (2,8)	107	3,15 (0,83; 11,98)	0,06 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
Subkliniczna nadczynność tarczycy z powodu choroby Graves-Basedowa	6 (5,6)	108	0 (0,0)	107	7,68 (1,52; 38,77)	0,06 (0,01; 0,10)	16 (10; 100)	TAK
Subkliniczna nadczynność tarczycy z powodu podostrego zapalenia tarczycy	2 (1,9)	108	3 (2,8)	107	0,65 (0,11; 3,99)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Subkliniczna nadczynność tarczycy o nieokreślonej etiologii	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Niedoczynność tarczycy	10 (9,3)	108	1 (0,9)	107	10,82 (1,36; 86,05)	0,08 (0,03; 0,14)	12 (7; 33)	TAK
Jawna niedoczynność tarczycy	8 (7,4)	108	0 (0,0)	107	7,83 (1,91; 32,05)	0,07 (0,02; 0,13)	14 (7; 50)	TAK
Subkliniczna niedoczynność tarczycy	2 (1,9)	108	1 (0,9)	107	2,00 (0,18; 22,39)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE

Tabela 49. Średnia różnica dla wartości końcowych stężenia TSH, wolnego T3, wolnego T4 na podstawie badania CAMMS223

Punkt końcowy*	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Okres obserwacji: 36 m-cy						
Stężenie TSH [mIU/l]	4,1 (14,55)	95	1,6 (1,06)	73	2,50 (-0,44; 5,44)	NIE
Stężenie wolnego T ₃ [pmol/l]	5,7 (6,37)	95	4,3 (0,86)	73	1,40 (0,10; 2,70)	TAK
Stężenie wolnego T ₄ [pmol/l]	15,2 (10,21)	95	13,3 (2,49)	73	1,90 (-0,23; 4,03)	NIE

*stężenia w zakresie normy: TSH 0,47 do 5,01 mIU/l, wolne T₃ 2,5 do 5,3 pmol/l, wolne T₄ 9,1 do 23,8 pmol/l

Tabela 50. Częstość występowania zaburzeń związanych z infuzją na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC	
			n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane						
Zdarzenia związane z infuzją ogółem	24 m-ce	CARE MS I	12 (3,2)	376	n/d	187
	36 m-cy	CAMMS223	2 (1,9)	108	n/d	107
	80,6 m-ca	CAMMS223	4 (3,7)	108	n/d	107
Reakcje związane z infuzją	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	n/d	107
Ból głowy	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	n/d	187
Ból mięśni	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	n/d	187
Bradykardia	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	n/d	187
Bradykardia zatokowa	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	n/d	187
	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	n/d	107
Dyskomfort w klatce piersiowej	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	n/d	187
Gorączka	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	n/d	187
Migotanie przedsionków	24 m-ce	CARE MS I	2 (0,5)	376	n/d	187
Migrena	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	n/d	187
Nadciśnienie tętnicze	36 m-cy	CAMMS223	1 (0,9)	108	n/d	107
Niedociśnienie tętnicze	24 m-ce	CARE MS I	2 (0,5)	376	n/d	187
Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	36 m-cy	CAMMS223	0 (0,0)	108	n/d	107
Niewłaściwa dawka leku	24 m-ce	CARE MS I	2 (0,5)	376	n/d	187
Nudności	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	n/d	187
Obrzęk naczynioruchowy	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	n/d	187
Pokrzywka	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	n/d	187
Syndrom pnia mózgu (ang. <i>brain stem syndrome</i>)	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	n/d	187
Szok anafilaktyczny*	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	n/d	187
Tachykardia	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	n/d	187
Tachykardia zatokowa	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	n/d	187
Ucisk w gardle	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	n/d	187
Zapalenie opłucnej	24 m-ce	CARE MS I	1 (0,3)	376	n/d	187

Zdarzenia niepożądane						
Zdarzenia związane z infuzją ogółem	24 m-ce	CARE MS I	338 (89,9)	376	n/d	187
	36 m-cy#	CAMMS223	106 (98,1)	108	n/d	107
	80,6 m-ca	CAMMS223	106 (98,1)	108	n/d	107
Bezsenna ^{^^^}	36 m-cy	CAMMS223	21 (19,4)	108	n/d	107
Ból głowy ^{^^^}	24 m-ce	CARE MS I	160 (42,6)	376	n/d	187
	36 m-cy	CAMMS223	60 (55,6)	108	n/d	107
Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy ^{^^^}	36 m-cy	CAMMS223	14 (13,0)	108	n/d	107
Dreszcze ^{^^^}	24 m-ce	CARE MS I	38 (10,1)	376	n/d	187
	36 m-cy	CAMMS223	19 (17,6)	108	n/d	107
Duszność ^{^^^}	36 m-cy	CAMMS223	14 (13,0)	108	n/d	107
Dyskomfort w klatce piersiowej ^{^^^}	36 m-cy	CAMMS223	15 (13,9)	108	n/d	107
Gorączka ^{^^^}	24 m-ce	CARE MS I	125 (33,2)	376	n/d	187
	36 m-cy	CAMMS223	39 (36,1)	108	n/d	107
Niestrawność ^{^^^}	36 m-cy	CAMMS223	12 (11,1)	108	n/d	107
Nudności ^{^^^}	24 m-ce	CARE MS I	51 (13,6)	376	n/d	187
	36 m-cy	CAMMS223	22 (20,4)	108	n/d	107
Pokrzywka	24 m-ce	CARE MS I	43 (11,4)	376	n/d	187
Świąd ^{^^^}	36 m-cy	CAMMS223	30 (27,8)	108	n/d	107
Uderzenia gorąca ^{^^^}	24 m-ce	CARE MS I	43 (11,4)	376	n/d	187
	36 m-cy	CAMMS223	11 (10,2)	108	n/d	107
Wymioty ^{^^^}	36 m-cy	CAMMS223	9 (8,3)	108	n/d	107
Wysypka ^{^^^}	24 m-ce	CARE MS I	155 (41,2)	376	n/d	187
	36 m-cy	CAMMS223	96 (88,9)	108	n/d	107
Zaburzenia smaku ^{^^^}	36 m-cy	CAMMS223	15 (13,9)	108	n/d	107
Zdarzenia neurologiczne ^{^^^}	36 m-cy	CAMMS223	23 (21,3)	108	n/d	107
Zmęczenie ^{^^^}	36 m-cy	CAMMS223	26 (24,1)	108	n/d	107

*zdarzenie to, po pierwszej infuzji zostało zakwalifikowane jako szok anafilaktyczny, później jednak klasyfikację zmieniono na niedociśnienie nie związane z szokiem anafilaktycznym

#jakikolwiek zdarzenie niepożądane występujące podczas infuzji ALM lub w czasie 2 dni po infuzji

^^^zdarzenia niepożądane występujące > 10% chorych w którejkolwiek z badanych grup

Tabela 51. Częstość występowania przeciwciał na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC	
			n (%)	N	n (%)	N
Przeciwciała wiążące alemtuzumab (>2 000 U/ml)	24 m-ce	CAMMS223	51 (26,3)	194	n/d	n/d
	1 miesiąc po zastosowaniu 2. cyklu ALM	CARE MS I	b/d (86,0)*	b/d	n/d	n/d
Przeciwciała neutralizujące skierowane przeciwko interferonowi beta 1a	24 m-ce	CARE MS I	n/d	n/d	22 (12,6)	175

*przed zastosowaniem 2. cyklu alemtuzumabu przeciwciała wiążące ALM występowały u 29% chorych

Wg odnalezionych przez wnioskodawcę wyników badań, terapia ALM jest mniej bezpieczna niż terapia IFN beta 1a w zakresie szeregu punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa. W grupie przyjmującej ALM obserwowano istotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych innych niż rzuty SM, infekcji ogółem we wszystkich okresach obserwacji, zaburzeń układu immunologicznego ogółem oraz reakcji w miejscu podania. U osób przyjmujących alemtuzumab obserwowano również istotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych związanych z tarczycą ogółem we wszystkich okresach obserwacji. W obserwacji 24 miesięcznej odnotowano dwa przypadki nowotworu złośliwego tarczycy.

Według ChPL dla leku Lemtrada u pacjentów przyjmujących alemtuzumab **bardzo często (≥1/10)** występowały: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, limfopenia, leukopenia, ból głowy*, zaczerwienienie*, nudności*, pokrzywka*, wysypka*, świąd*, gorączka*, zmęczenie*, **często (≥1/100 do <1/10)** występowały: zakażenia dolnych dróg oddechowych, półpasiec, zapalenie żołądka i jelit, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej, kandydoza sromu i pochwy, grypa, zapalenie ucha, limfadenopatia, zespół uwolnienia cytokin, choroba Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, niedoczynność tarczycy, wole, dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciw tarczycowym, bezsenność*, lęk, nawrót stwardnienia rozsianego, zawroty głowy*, niedoczulica, parestezja, drżenie, zaburzenia smaku*, niewyraźne widzenie, zawroty głowy, częstoskurcz*, rzadkoskurcz, kołatanie serca, niedociśnienie*, nadciśnienie, duszność*, kaszel, krwawienie z nosa, ból jamy ustnej i gardła, ból brzucha, wymioty, biegunka, niestrawność*, zapalenie jamy ustnej, uogólniona wysypka*, rumień, wybroczyny, łysienie, nadmierna potliwość, trądzik, ból mięśni, osłabienie mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, skurcze mięśni, ból szyi, białkomocz, krwiomocz, obfite krwawienia miesiączkowe, nieregularne krwawienia miesiączkowe, dyskomfort w klatce piersiowej*, dreszcze*, ból*, obrzęk obwodowy, astenia, choroba grypopodobna, złe samopoczucie, ból w miejscu infuzji, stłuczenia.

* działania niepożądane zgłoszone jako reakcje związane z infuzją. Do tych reakcji należą również migotanie przedsionków i reakcja anafilaktyczna występujące z częstością poniżej 0,5% wartości odcięcia dla powiązanych zdarzeń.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z analizy wnioskodawcy

URPL

Na stronie Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania alemtuzumabu, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

EMA/ EudraVigilance

Na stronie EMA nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa leku Lemtrada. Należy jednak zaznaczyć że lek ten jest objęty dodatkowym monitoringiem i planem redukcji ryzyka związanego z działaniami niepożądanymi leku.

Informacje na temat bezpieczeństwa alemtuzumabu (produkt Lemtrada) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków (<http://www.adrreports.eu/>). Na ww. stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym. Zgodnie z danymi do kwietnia 2015 roku (wyszukiwanie 20.05.2015) odnotowano ogółem 111 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Lemtrada.

FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu alemtuzumab.

W dniu 20.05.2015 r., analityk Agencji przeprowadził wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Lemtrada na stronach internetowych ww instytucji, jednak nie odnalazł żadnych dodatkowych informacji.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Analiza skuteczności alemtuzumabu

W analizie wnioskodawcy alemtuzumab został porównany do refundowanego komparatora IFN beta 1a. Dokonano syntezy ilościowej wyników.

Wg odnalezionych przez wnioskodawcę wyników badań, terapia ALM jest skuteczniejsza niż terapia IFN beta 1a w zakresie szeregu istotnych klinicznie punktów końcowych. W analizie aktywności choroby, czyli częstości rzutów i stałego narastania niepełnosprawności wykazano istotną przewagę ALM nad IFN beta 1a po 24 i po 36 miesiącach. Zastosowanie ALM skutkowało mniejszą redukcją frakcji mięszu mózgu w porównaniu z IFN beta 1a. W grupie stosującej ALM obserwowano mniej nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w porównaniu z IFN beta 1a, siła interwencji jest jednak niska.

W zakresie zmiany widzenia w niskim kontraście czas do utrwalonego pogorszenia wrażliwości na kontrast o 0,15 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 3 miesiące) wykazano przewagę ALM.

Nie zaobserwowano jednak, by ALM istotnie skuteczniej niż IFN beta 1a zmniejszał niepełnosprawność w czasie 24 miesięcy. Istotna klinicznie zmiana w skali EDSS wynosi co najmniej 1,0, różnice średnich między grupami nie przekraczały jednak tej wartości. Nie stwierdzono różnic w skuteczności ALM i IFN beta 1a w redukcji aktywności choroby ocenianej w skali MSFC. Redukcja ognisk demielinizacyjnych była porównywalna w obydwu ocenianych grupach. W zakresie zmiany widzenia w niskim kontraście czas do utrwalonego pogorszenia wrażliwości na kontrast o 0,15 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 6 miesiące) i o 0,30 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 3 i 6 miesięcy) nie wykazano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami.

Analiza bezpieczeństwa alemtuzumabu

Wg odnalezionych przez wnioskodawcę wyników badań, terapia ALM jest mniej bezpieczna niż terapia IFN beta 1a w zakresie szeregu punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa. W grupie przyjmującej ALM

obserwowano istotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych innych niż rzuty SM, infekcji ogółem we wszystkich okresach obserwacji, zaburzeń układu immunologicznego ogółem oraz reakcji w miejscu podania. U osób przyjmujących alemtuzumab obserwowano również istotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych związanych z tarczycą ogółem we wszystkich okresach obserwacji. W obserwacji 24 miesięcznej odnotowano dwa przypadki nowotworu złośliwego tarczycy.

Według ChPL dla leku Lemtrada u pacjentów przyjmujących alemtuzumab **bardzo często ($\geq 1/10$)** występowały: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, limfopenia, leukopenia, ból głowy*, zaczerwienienie*, nudności*, pokrzywka*, wysypka*, świąd*, gorączka*, zmęczenie*, **często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)** występowały: zakażenia dolnych dróg oddechowych, półpasiec, zapalenie żołądka i jelit, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej, kandydoza sromu i pochwy, grypa, zapalenie ucha, limfadenopatia, zespół uwolnienia cytokin, choroba Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, niedoczynność tarczycy, wole, dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych, bezsenność*, lęk, nawrót stwardnienia rozsianego, zawroty głowy*, niedoczulica, parestezja, drżenie, zaburzenia smaku*, niewyraźne widzenie, zawroty głowy, częstoskurcz*, rzadkoskurcz, kołatanie serca, niedociśnienie*, nadciśnienie, duszność*, kaszel, krwawienie z nosa, ból jamy ustnej i gardła, ból brzucha, wymioty, biegunka, niestrawność*, zapalenie jamy ustnej, uogólniona wysypka*, rumień, wybroczyny, łysienie, nadmierna potliwość, trądzik, ból mięśni, osłabienie mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, skurcze mięśni, ból szyi, białkomocz, krwimocz, obfite krwawienia miesięczkowe, nieregularne krwawienia miesięczkowe, dyskomfort w klatce piersiowej*, dreszcze*, ból*, obrzęk obwodowy, astenia, choroba grypopodobna, złe samopoczucie, ból w miejscu infuzji, stłuczenia.

* działania niepożądane zgłoszone jako reakcje związane z infuzją. Do tych reakcji należą również migotanie przedsionków i reakcja anafilaktyczna występujące z częstością poniżej 0,5% wartości odcięcia dla powiązanych zdarzeń.

4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji i jeśli nie wskazano inaczej, są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych przedstawiających wyniki porównania alemtuzumabu z wybranymi komparatorami. Odnaleziono jedynie dwa abstrakty konferencyjne Celestin 2014 i Kohn 2013.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wg wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce alemtuzumabu (Lemtrada) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym.

Technika analityczna

Analiza użyteczności-kosztów.

Porównywane interwencje

Alemtuzumab (Lemtrada) vs interferon-beta-1a s.c. (Rebif).

Perspektywa

NFZ, wspólna (NFZ + pacjenta) i społeczna (uwzględniająca spadek użyteczności opiekunów, stratę produktywności oraz nieformalne koszty opieki).

Horyzont czasowy

40 lat (odpowiada horyzontowi dożywności).

Dyskontowanie

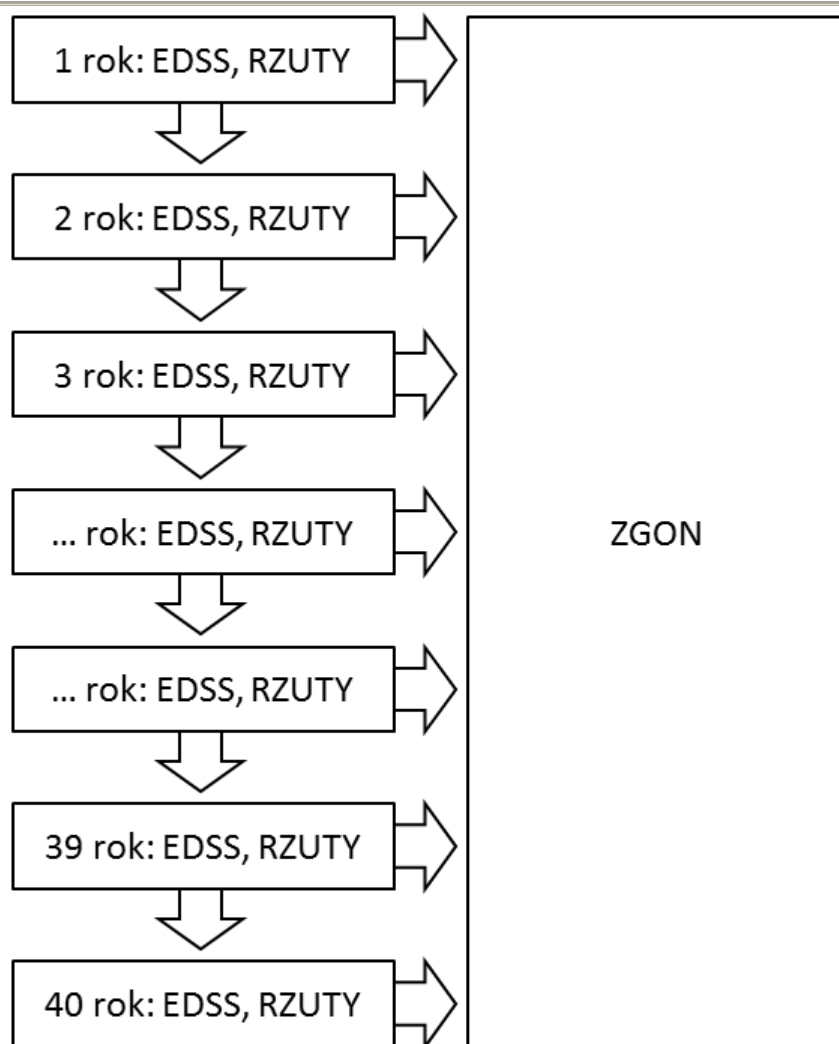
3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Koszty

Uwzględniono koszty alemtuzumabu, interferonu beta-1a s.c., podania i premedykacji, diagnostyki i monitorowania, leczenia rzutów choroby oraz leczenia objawowego. W perspektywie społecznej uwzględniono koszty pośrednie, na które składały się koszty utraconej produktywności oraz koszty opieki nieformalnej.

Model

Wnioskodawca przedstawił model zaprogramowany z użyciem MS Excel. Model uwzględniał zmianę stopnia niepełnosprawności pacjentów w skali EDSS, występowania rzutów choroby oraz możliwość zgonu pacjenta. Stopniowi niepełnosprawności w skali EDSS przypisano wartości użyteczności. Spadek użyteczności następował też w przypadku wystąpienia rzutu choroby. Model nie uwzględniał występowania działań niepożądanych różnicujących porównywane terapie. Przeprowadzono walidację wewnętrzną i konwergencji w oparciu o abstrakt Kohn 2013. Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy

Tabela 52. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
ALM: Stopień niepełnosprawności w skali EDSS - początkowa	1,90	Coles 2008
ALM: Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS - po 24 miesiącach	-0,14	Cohen 2012
ALM: Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS - po 36 miesiącach	-0,32	Coles 2008
ALM: Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS - po 60 miesiącach	-0,15	Coles 2012
IFN: Stopień niepełnosprawności w skali EDSS - początkowa	1,90	Coles 2008
IFN: Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS - po 24 miesiącach	-0,14	Cohen 2012
IFN: Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS - po 36 miesiącach	0,38	Coles 2008/Coles 2011 appx
IFN: Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS - po 60 miesiącach	0,46	Coles 2012
ALM: Roczna częstość rzutów 24 miesiące	18,0%	Cohen 2012
ALM: Roczna częstość rzutów 36 miesięcy	11,6%	Coles 2011 appx
ALM: Roczna częstość rzutów 80,6 miesięcy	11,0%	Coles 2012 appx

Parametr	Wartość	Źródło
IFN: Roczna częstość rzutów 24 miesiące	39,0%	Cohen 2012
IFN: Roczna częstość rzutów 36 miesięcy	35,3%	Coles 2011 appx
IFN: Roczna częstość rzutów 80,6 miesięcy	34,0%	Coles 2012 appx
Jakość życia chorych w zależności od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS	zestaw użyteczności za Putzki 2009	założenie wnioskodawcy, dające wynik bliski medianie
Obniżenie jakości życia związane z wystąpieniem rzutu choroby	0,094	Bell 2007
Początkowy wiek chorych	32,79	Coles 2008 + Cohen 2012
Płeć chorych, kobiety	64,6%	Coles 2008 + Cohen 2012
Długość leczenia IFN Rebif [lata]	8,90	Ebers 2010
Czas trwania obniżenia jakości życia w związku z wystąpieniem rzutu [miesiące]	1	długość leczenia rzutu
Prezentacja wykorzystana do ustalenia kosztu komparatora	Rebif (12 x 0,5 ml)	założenie konserwatywne

Ograniczenia według wnioskodawcy

- Konieczność modelowania efektów zdrowotnych na okres dłuższy niż czas obserwacji w badaniach klinicznych.
- W badaniu CAMMS233 6% pacjentów przeszło jeden kurs leczenia alemtuzumabem, 73% dwa, a 21% trzy kursy. W analizie podstawowej przyjęto, że wszyscy pacjenci otrzymują dwa kursy zgodnie z ChPL leku Lemtrada, a wyniki terapii będą zgodne z badaniem CAMMS233. Założenie testowano w analizie wrażliwości, tj. przeprowadzono obliczenia dla zużycia alemtuzumabu zgodnego z badaniem CAMMS233.
- W analizie podstawowej przyjęto, że interferon beta-1a s.c. będzie podawany przez 8,9 lat, co odpowiada długości leczenia interferonem beta-1b z badania Ebers 2010. Eksperci kliniczni wskazują na porównywalną skuteczność obydwu interferonów. Obecne warunki refundacji interferonu beta-1a w programie lekowym nie określają maksymalnego czasu trwania terapii.
- Zmianę stopnia niepełnosprawności po 24 miesiącach terapii przyjęto za badaniem CARE MS I, natomiast wartość początkową oraz zmiany po 36 i 60 miesiącach za badaniem CAMMS233.
- Analiza zakłada, że koszty leczenia objawowego i kosztów pośrednich nie pokrywają się z kosztami uwzględnionymi w innych kategoriach. Konieczna była aktualizacja kosztów z wykorzystaniem wskaźnika CPI.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015, poz. 345)

Analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne CARE MS I i CAMMS223 dowodzące przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 53. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	-
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Horyzont 40-letni, odpowiada dożywotniemu.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Nie stwierdzono.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model przedstawiony przez wnioskodawcę sprawdzono poprzez inspekcję formuł, wprowadzenie wartości skrajnych do modelu i obserwowanie kierunku zmian oraz zweryfikowanie wartości wejściowych. Konstrukcję modelu oceniono jako prawidłową, nie zidentyfikowano też błędów rachunków. Analiza wrażliwości prawidłowa, obejmująca szeroki zakres parametrów.

Wnioskodawca oszacował cenę opakowania leku Rebif 12 x 0,5 ml (interferon beta-1a s.c.) na 4205,24 PLN (cena hurtowa brutto) na podstawie obwieszczenie Ministra Zdrowia. Analiza komunikatu DGL NFZ¹⁰ wskazuje na znacznie niższą średnią cenę, po której wnioskodawcy nabywają preparat Rebif w wysokości 2 602,98 PLN. Niższą cenę komparatora uwzględniono w ramach obliczeń własnych w rozdziale 4.5.4 *Obliczenia własne Agencji*.

Zwrócono uwagę na wycenę diagnostyki i monitorowania u pacjentów przyjmujących alemtuzumab na podstawie kosztu pojedynczych świadczeń. W przypadku finansowania alemtuzumabu w ramach programu lekowego koszt diagnostyki i monitorowania będzie rozliczany w ramach ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie. Założenie przyjęte przez wnioskodawcę ma jednak minimalny wpływ na wyniki analizy (zmiana różnicy kosztów o 2%) i jest konserwatywne, tj. zawyża koszty diagnostyki i monitorowania dla wnioskowanej interwencji.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 54. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania Lemtrada vs. Rebif w dożywotnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne		Lemtrada	Rebif
Perspektywa NFZ/wspólna (NFZ + pacjenta)			
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w perspektywie:	NFZ	12,847	11,951
	wspólnej (NFZ i pacjenta)		
	społecznej	12,774	11,792
Liczba lat życia (LY)		17,539	

Tabela 55. Zestawienie kosztów dla porównania Lemtrada vs. Rebif w dożywotnim horyzoncie czasowym [PLN]

Kategoria kosztów	Lemtrada	Rebif
Perspektywa NFZ		
Koszty leku	265 928	399 027
Koszty łączne	352 709,04	493 856,35
Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)		
Koszty leku	265 928	399 027
Koszty łączne	471 911,79	617 246,73
Perspektywa społeczna		
Koszty leku	265 928	399 027
Koszty łączne	784 155,77	941 559,07

Tabela 56. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Lemtrada vs Rebif
Perspektywa NFZ	
Różnica wyników zdrowotnych [QALYG]	0,896
Różnica kosztów [PLN]	-141 147,31
ICUR [PLN/QALYG]	Lemtrada dominująca (lepszta i tańsza)

¹⁰ <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-grudzien-2014-r-.6644.html>, ostatni dostęp 18.05.2015 r.

Parametr	Lemtrada vs Rebif
Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	
Różnica wyników zdrowotnych [QALYG]	0,896
Różnica kosztów [PLN]	-145 334,94
ICUR [PLN/QALYG]	Lemtrada dominująca (lepszta i tańsza)
Perspektywa społeczna	
Różnica wyników zdrowotnych [QALYG]	0,982
Różnica kosztów [PLN]	-157 403,29
ICUR [PLN/QALYG]	Lemtrada dominująca (lepszta i tańsza)

W analizie wnioskodawcy, niezależnie od perspektywy, leczenie z wykorzystaniem Lemtrady jest strategią dominującą, tj. lepszta i tańsza.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości efektów zdrowotnych i kosztów oszacowanych w analizie podstawowej i progę opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Lemtrada wynosi 57 775,61 PLN z perspektywy NFZ, 58 246,14 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz 60 763,09 PLN z perspektywy społecznej. Wyniki należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości ████████ PLN.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 57. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy z perspektywy NFZ

Parametr	Wartość podstawowa	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [PLN/QALYG]	Zmiana względem wartości dla analizy podstawowej		Cena progowa [PLN]
				Koszt [PLN]	QALY	
ALM: Stopień niepełnosprawności w skali EDSS - początkowa	1,90	3,00	gorszy, tańszy	-2%	-150%	39 453,85
ALM: Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS - po 36 miesiącach	-0,32	-0,55	gorszy, tańszy	-1%	-133%	41 592,25
ALM: Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS - po 60 miesiącach	-0,15	0,14	gorszy, tańszy	-2%	-202%	33 241,34
IFN: Stopień niepełnosprawności w skali EDSS - początkowa	1,90	0,00	gorszy, tańszy	-3%	-260%	26 128,93
IFN: Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS - po 60 miesiącach	0,46	0,11	gorszy, tańszy	-1%	-101%	45 486,06
Długość horyzontu czasowego	40,00	5,00	185 504,92	-115%	-88%	29 058,74
Długość leczenia Rebif [lata]	8,90	5,00	15 782,43	-110%	0%	40 327,53

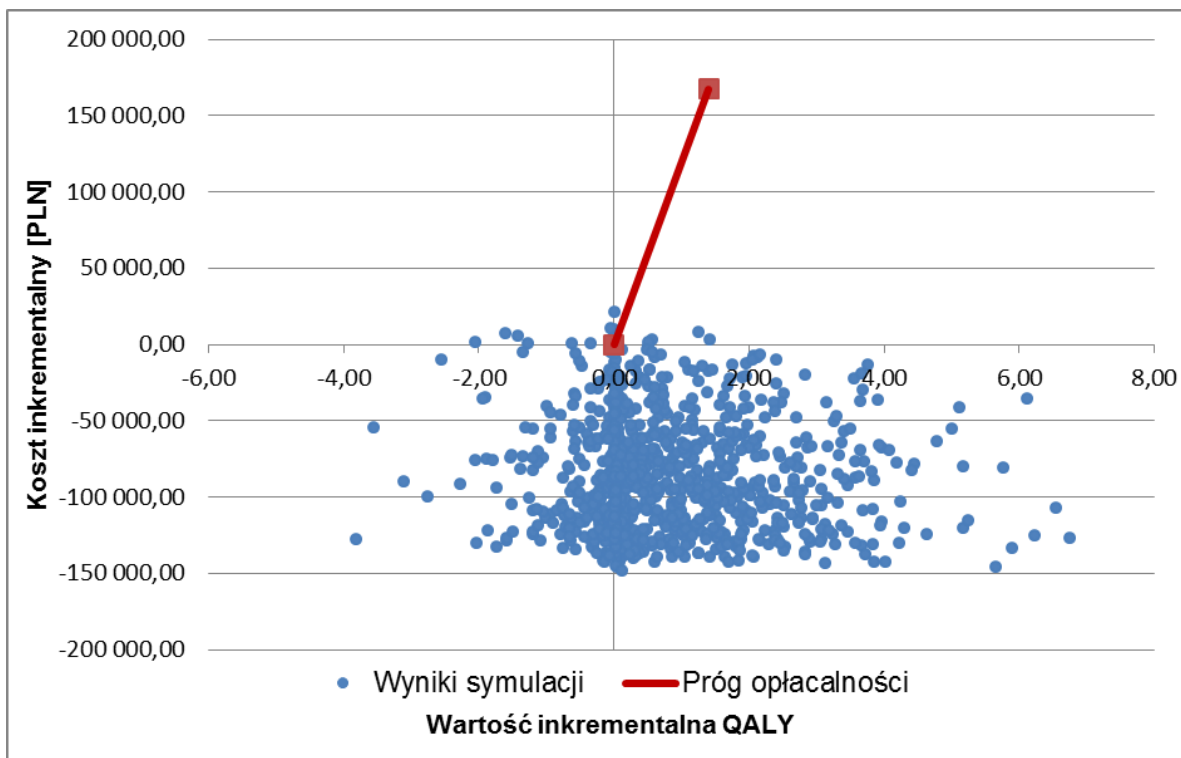
Tabela 58. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta)

Parametr	Wartość podstawowa	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [PLN/QALYG]	Zmiana względem wartości dla analizy podstawowej		Cena progowa [PLN]
				Koszt [PLN]	QALY	
ALM: Stopień niepełnosprawności w skali EDSS - początkowa	1,90	3,00	gorszy, tańszy	-5%	-150%	39 383,13
ALM: Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS - po 36 miesiącach	-0,32	-0,55	gorszy, tańszy	-3%	-133%	41 683,54
ALM: Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS - po 60 miesiącach	-0,15	0,14	gorszy, tańszy	-5%	-202%	33 106,22
IFN: Stopień niepełnosprawności w skali EDSS - Początkowa	1,90	0,00	gorszy, tańszy	-8%	-260%	25 664,58
IFN: Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS - po 60 miesiącach	0,46	0,11	gorszy, tańszy	-3%	-101%	45 628,97
Długość horyzontu czasowego	40,00	5,00	175 997,73	-113%	-88%	29 177,17
Długość leczenia Rebif [lata]	8,90	5,00	11 507,95	-107%	0%	40 757,78

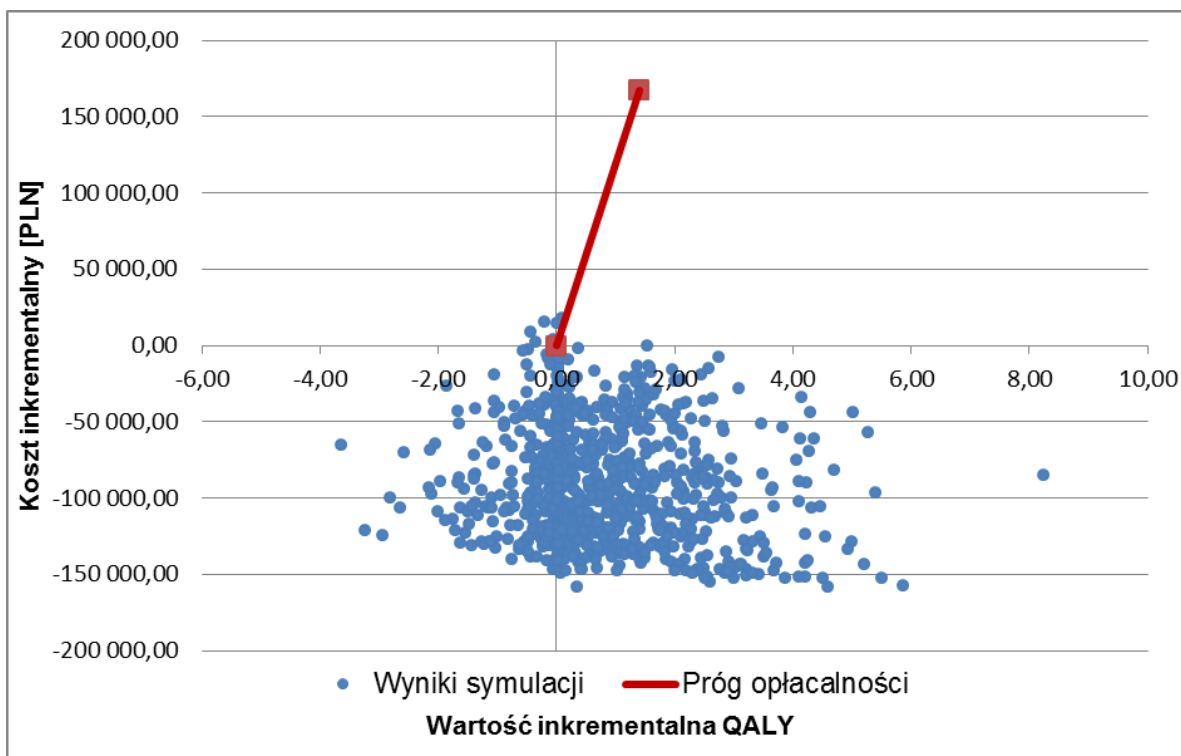
Tabela 59. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy z perspektywy społecznej

Parametr	Wartość podstawowa	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [PLN/QALYG]	Zmiana względem wartości dla analizy podstawowej		Cena progowa [PLN]
				Koszt	QALY	
ALM: Stopień niepełnosprawności w skali EDSS - Początkowa	1,90	3,00	gorszy, tańszy	-17%	-151%	37 857,05
ALM: Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS - po 36 miesiącach	-0,32	-0,55	gorszy, tańszy	-12%	-137%	40 534,71
ALM: Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS - po 60 miesiącach	-0,15	0,14	gorszy, tańszy	-19%	-213%	29 264,37
IFN: Stopień niepełnosprawności w skali EDSS - Początkowa	1,90	0,00	gorszy, tańszy	-29%	-251%	22 505,29
IFN: Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS - po 60 miesiącach	0,46	0,11	gorszy, tańszy	-10%	-102%	45 523,03
Długość horyzontu czasowego	40,00	5,00	151 528,16	-111%	-88%	29 457,70

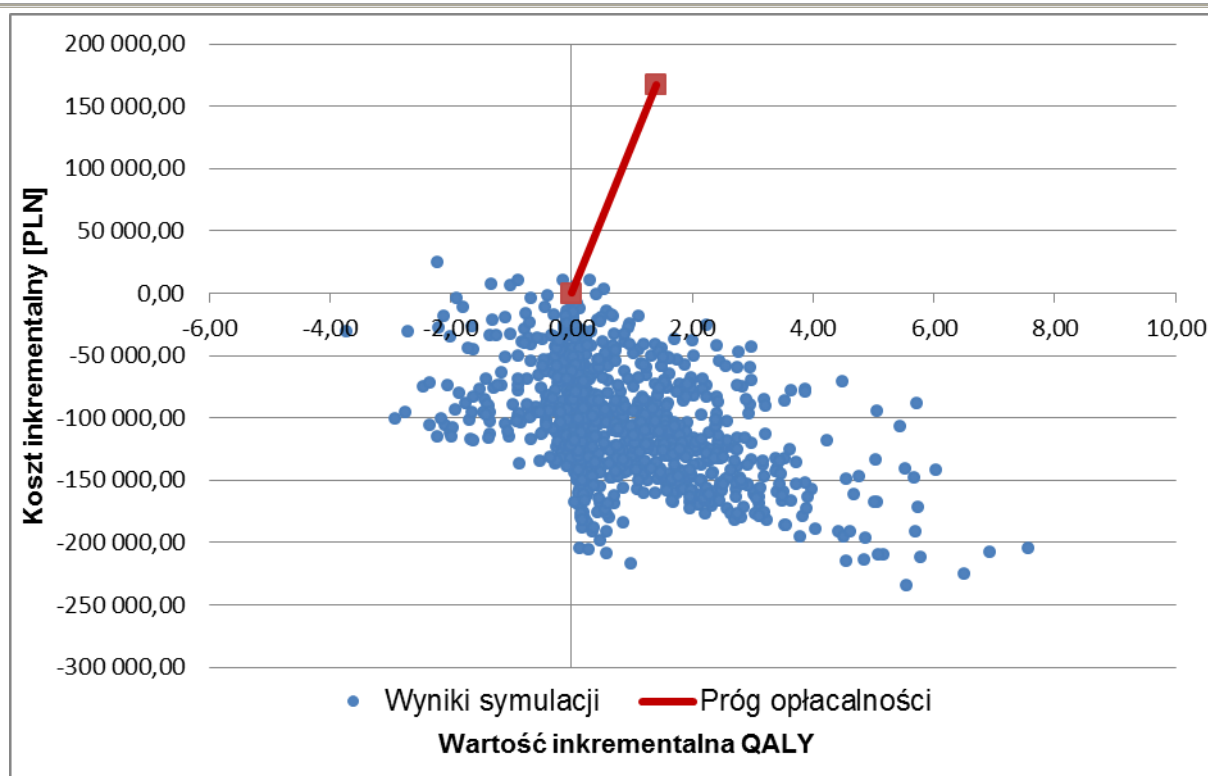
W jednokierunkowej analizie wrażliwości zmiana wniosków następuje po zmianie niektórych parametrów związanych z niepełnosprawnością pacjentów w skali EDSS, zmianie horyzontu czasowego oraz długości leczenia lekiem Rebif. W analizie probabilistycznej w około 80% symulacji Lemtrada jest leczeniem dominującym, tj. lepszym i tańszym. Wyniki są niezależne od przyjętej perspektywy.



Rysunek 2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ



Rysunek 3. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta)



Rysunek 4. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy społecznej

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca oszacował cenę opakowania leku Rebif 12 x 0,5 ml (interferon beta-1a s.c.) na 4205,24 PLN (cena hurtowa brutto) na podstawie obwieszczenie Ministra Zdrowia. Analiza komunikatu DGL NFZ¹¹ wskazuje na znacznie niższą średnią cenę, po której wnioskodawcy nabywają preparat Rebif w wysokości 2 602,98 PLN. Niższą cenę komparatora uwzględniono w obliczeniach własnych. Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się jedynie nieznacznie od wyników z perspektywy NFZ. Z kolei wprowadzenie niższej ceny komparatora nie zmienia wniosku z perspektywy społecznej (Lemtrada pozostaje terapią dominującą). Dlatego też zdecydowano się przedstawić jedynie wyniki z perspektywy NFZ.

Tabela 60. Wyniki analizy ekonomicznej – cena komparatora za DGL NFZ

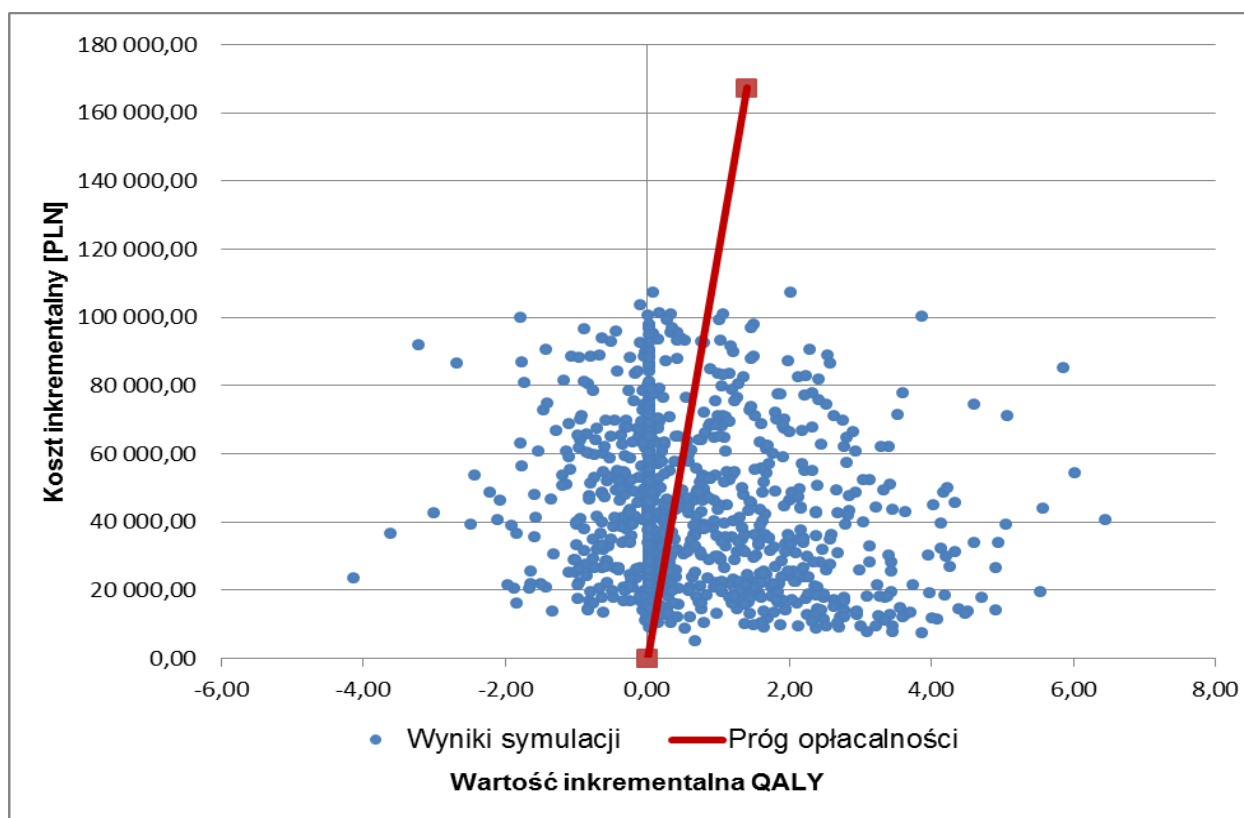
Parametr	Lemtrada vs Rebif
Perspektywa NFZ	
Różnica wyników zdrowotnych [QALYG]	0,896
Różnica kosztów [PLN]	10 887,91
ICUR [PLN/QALYG]	12 154,07

Po uwzględnieniu ceny komparatora za DGL NFZ, ICUR z perspektywy NFZ wynosi 12 154 PLN/QALYG. Wynik należy porównać z aktualnie obowiązującym progiem opłacalności w wysokości 119 577 PLN/QALYG.

¹¹ <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-grudzien-2014-r-.6644.html>, ostatni dostęp 18.05.2015 r.

Tabela 61. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy z perspektywy NFZ, cena komparatora za DGL NFZ

Parametr	Wartość podstawowa	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [PLN/QALYG]	Zmiana względem wartości dla analizy podstawowej		Cena progowa [PLN]
				Koszt [PLN]	QALY	
Dyskontowanie	3,5% efekty, 5% koszty	0% efekty, 0% koszty	dominujący	-498%	76%	55 468,43
ALM: Stopień niepełnosprawności w skali EDSS - początkowa	1,90	3,00	zdominowany	20%	-150%	22 370,99
ALM: Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS - po 36 miesiącach	-0,32	-0,55	zdominowany	14%	-133%	24 509,38
ALM: Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS - po 60 miesiącach	-0,15	0,14	zdominowany	22%	-202%	16 158,47
IFN: Stopień niepełnosprawności w skali EDSS - początkowa	1,90	0,00	zdominowany	34%	-260%	9 046,07
IFN: Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS - po 60 miesiącach	0,46	0,11	zdominowany	12%	-101%	28 403,19
Uwzględnienie danych z badania Siger 2011 (szybsza progresja choroby po zaprzestaniu leczenia interferonem)	Nie	Tak	dominujący (różnica kosztów bliska 0)	-106%	200%	66 041,67



Rysunek 5. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ, cena komparatora za DGL NFZ

Po uwzględnieniu ceny komparatora za DGL NFZ, w jednokierunkowej analizie wrażliwości zmiana wniosków następuje przy braku dyskontowania, po zmianie niektórych parametrów związanych z niepełnosprawnością pacjentów w skali EDSS oraz uwzględniania danych z badania Siger 2011 (szybsza progresja choroby po zaprzestaniu leczenia interferonem). Należy zwrócić uwagę, że w 5 scenariuszach Lemtrada jest interwencją zdominowaną, tj. jednocześnie gorszą i droższą. Pominęto scenariusz zakładający porównanie Lemtrady z Rebif (4 x 1,5 ml), cena wg obwieszczenia MZ. W analizie probabilistycznej w około 45% symulacji Lemtrada jest leczeniem lepszym i droższym, a otrzymany ICUR jest poniżej przyjętego progu użyteczności kosztowej w wysokości 119 577 PLN/QALYG. W 22% symulacji Lemtrada jest leczeniem zdominowanym, co może wskazywać na niestabilność otrzymanych wyników.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności stosowania w Polsce alemtuzumabu (Lemtrada) w porównaniu z interferonem beta-1a s.c., w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym, w dożywnym horyzoncie czasowym.

W analizie wnioskodawcy, niezależnie od perspektywy, leczenie z wykorzystaniem Lemtrady jest strategią dominującą, tj. lepszą i tańszą. Przy wartości efektów zdrowotnych i kosztów oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Lemtrada wynosi 57 775,61 PLN z perspektywy NFZ, 58 246,14 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz 60 763,09 PLN z perspektywy społecznej. Wyniki należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości ████████ PLN. W jednokierunkowej analizie wrażliwości zmiana wniosków następuje po zmianie niektórych parametrów związanych z niepełnosprawnością pacjentów w skali EDSS, zmianie horyzontu czasowego oraz długości leczenia lekiem Rebif. W analizie probabilistycznej w około 80% symulacji Lemtrada jest leczeniem dominującym, tj. lepszym i tańszym. Wyniki są niezależne od przyjętej perspektywy.

Wnioskodawca oszacował cenę opakowania leku Rebif 12 x 0,5 ml (interferon beta-1a s.c.) na 4205,24 PLN (cena hurtowa brutto) na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia. Analiza komunikatu DGL NFZ¹² wskazuje na znacznie niższą średnią cenę, po której wnioskodawcy nabywają preparat Rebif w wysokości 2 602,98 PLN. Niższą cenę komparatora uwzględniono w obliczeniach własnych.

ICUR z perspektywy NFZ wynosi 12 154 PLN/QALYG. Wynik należy porównać z aktualnie obowiązującym progiem opłacalności w wysokości 119 577 PLN/QALYG. W jednokierunkowej analizie wrażliwości zmiana wniosków następuje przy braku dyskontowania, po zmianie niektórych parametrów związanych z niepełnosprawnością pacjentów w skali EDSS oraz uwzględniania danych z badania Siger 2011 (szybsza progresja choroby po zaprzestaniu leczenia interferonem). Należy zwrócić uwagę, że w 5 scenariuszach Lemtrada jest interwencją zdominowaną, tj. jednocześnie gorszą i droższą. W analizie probabilistycznej w około 45% symulacji Lemtrada jest leczeniem lepszym i droższym, a otrzymany ICUR jest poniżej przyjętego progu użyteczności kosztowej. W 22% symulacji Lemtrada jest leczeniem zdominowanym, co może wskazywać na niestabilność otrzymanych wyników.

¹² <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-grudzien-2014-r-.6644.html>, ostatni dostęp 18.05.2015 r.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Lemtrada (alemtuzumab) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym, finansowanego w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego. Wnioskowane będzie włączenie terapii alemtuzumabem, z wykorzystaniem preparatu Lemtrada do już istniejącego Programu lekowego - „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” – w ramach którego obecnie finansowane jest leczenie interferonem beta i octanem glatirameru (dalej Program lekowy).

Populacja i wielkość sprzedaży

Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniana technologia może być zastosowana. Zgodnie z ChPL Lemtrada, preparat ten wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.

W Polsce nie prowadzi się wiarygodnego, oficjalnego krajowego rejestru chorych na SM. Jednak dane takie zawarte są w raporcie MSIF, w którym rejestrowane są dane dla chorobowości i zachorowalności na SM w różnych krajach Europy.

Na podstawie danych MSIF z 2008 roku w Polsce na SM choruje 120 osób na 100 000 mieszkańców, uwzględniając aktualną liczbę mieszkańców Polski – około 38,5 mln (Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej z 2013 roku [GUS 2013]), chorobowość według tego źródła wynosi około 46 200 chorych.

W Narodowym Programie Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym, przygotowanym przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008 [NPLChSR] podano, że chorobowość na SM w Polsce wynosi około 150 na 100 000 osób. Uwzględniając aktualną liczbę mieszkańców Polski, chorobowość według tego źródła wynosi około 57 800 chorych.

Zgodnie z powyższymi danymi można przyjąć, że w Polsce chorobowość SM wynosi około 52 tys. chorych. Biorąc pod uwagę odsetek chorych, u których występuje SM o przebiegu rzutowo-remisyjnym, czyli 80% [Mirowska Guzel, Członkowska 2007; Potemkowski 2009] można szacować, że w Polsce jest ok. 41 600 takich chorych.

Oszacowanie przedstawione w poniższej tabeli wykonano w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. Eksperci kliniczni udzielili odpowiedzi na zadawane pytania w momencie kiedy zgodnie z zapisami ówczesnego Programu lekowego całkowita długość leczenia chorych była ograniczona do 60 miesięcy, niezależnie od efektów terapii. Według aktualnych zapisów Programu lekowego terapia powinna być kontynuowana tak długo jak przynosi efekty. W związku z tym przyjęto założenie, że podane przez ekspertów klinicznych wskazania powinny zostać skorygowane. Założono, że liczba nowych chorych włączanych do Programu lekowego będzie taka jak przewidywali to eksperci kliniczni, jednak całkowita liczba chorych leczonych w Programie lekowym będzie wyższa, gdyż wstrzymany zostanie odpływ chorych po osiągnięciu 60 miesięcy terapii – zgodnie publikacją Ebers 2010 można szacować, że docelowo przeciętna długość terapii będzie wynosiła 8,9 lat. Zmiany w zapisach Programu lekowego zostały wprowadzone na początku drugiej połowy 2014 roku, więc w trakcie I roku horyzontu niniejszej analizy część chorych będzie w trakcie 7-go roku terapii, w trakcie II roku horyzontu niniejszej analizy część chorych będzie w trakcie 8-go roku terapii. Z tego powodu szacunki uzyskane w wyniku analizy odpowiedzi ekspertów klinicznych zostały skorygowane poprzez przemnożenie przez 7/5 w I roku oraz 8/5 w II roku, gdyż w istocie w trakcie leczenia będą chorzy z odpowiednio 7-miu i 8-miu „roczników”, a nie z 5-ciu jak zakładali eksperci kliniczni w swoich szacunkach. Korekcje związanej ze zniesieniem 60-miesięcznego okresu terapii poddano: w wariancie prawdopodobnym średnią ze wskazań ekspertów klinicznych, w wariancie maksymalnym najwyższą wartość spośród wszystkich wskazań ekspertów, w wariancie minimalnym wartość właściwą dla 2013 roku, która była niższa niż najniższe ze wskazań ekspertów – wariant ten pesymistycznie zakładał, że wydolność systemu nie wzrosłaby względem 2013 roku (prze uwzględnieniem wydłużenia możliwego czasu terapii). Ponadto należy zauważyć, że eksperci kliniczni odnosili swoje szacunki do kolejnych lat kalendarzowych, a horyzont niniejszej analizy jest przesunięty o pół roku (aby uwzględnić realny czas niezbędny do objęcia refundacją Lemtrada oraz wprowadzenia zmian w Programie lekowym). Z tego względu w I roku horyzontu niniejszej analizy przyjęto, że liczba chorych leczonych w Programie lekowym będzie średnią ze skorygowanych wskazań ekspertów klinicznych dla 2015 i 2016 roku, a w przypadku II roku horyzontu będzie średnią ze skorygowanych wskazań dla 2016 i 2017 roku.

Tabela 62. Oszacowanie wielkości populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana przy uwzględnieniu wydolności systemu ochrony zdrowia (populacja leczona w Programie lekowym)

Wariant	I rok (01.07.2015 - 31.06.2016)	II rok (01.07.2016 - 31.06.2017)
Minimalny	7373	8426
Prawdopodobny	8429	10287
Maksymalny	8614	10508

I rok – okres od 1 lipca 2015 do 31 czerwca 2016; II rok – okres od 1 lipca 2016 do 31 czerwca 2017

Na podstawie danych NFZ z okresu styczeń-grudzień 2013 oszacowano, że w 2013 w Programie lekowym leczono 5 267 chorych¹³. Po uwzględnieniu faktu, że generalnie wydolność systemu ochrony zdrowia zwiększa się z każdym rokiem, oraz że wydłużeniu ulegnie czas terapii w programie lekowym – wartości te wpisują się we wspólny trend i w jego ramach są zgodne.

Populacja docelowa, wskazana we wniosku refundacyjnym

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym jest zbieżna z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana, której wielkość przedstawiono we wcześniejszym rozdziale.

Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Terapia produktem Lemtrada (alemtuzumab) nie jest obecnie stosowana w Polsce, w ramach systemu ochrony zdrowia, gdyż terapia ta nie jest finansowana przez płatnika publicznego.

Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji terapii alemtuzumabem, lek Lemtrada nie będzie stosowany. Liczba chorych leczonych tym produktem w Programie lekowym będzie wynosić zero w I i II roku.

Wielkość populacji lezonej w Programie lekowym (nieobejmującym terapii alemtuzumabem z wykorzystaniem Lemtrada) będzie taka, jak przedstawiona w tabeli powyżej. Udział poszczególnych terapii w leczeniu chorych przedstawiono w poniższej tabeli. Został on określony na podstawie danych NFZ, dotyczących wielkości refundacji w okresie styczeń-grudzień 2013 r. Na podstawie liczby zrefundowanych opakowań i średniej liczby zużywanych opakowań przypadającej na jednego chorego określono przybliżoną liczbę chorych stosujących dany lek – następnie określono udziały w leczeniu chorych. Założono, że sytuacja dla tego okresu jest na tyle stabilna, że stanowi ona najlepszą prognozę dla sytuacji w latach objętych horyzontem niniejszej analizy.

Tabela 63. Udział poszczególnych terapii w leczeniu chorych z rozpatrywanej populacji, przy założeniu braku refundacji terapii lekiem Lemtrada

Terapia	Udział w leczeniu chorych w I rok	Udział w leczeniu chorych w II rok
Octan glatirameru	13,01%	13,01%
Interferon beta-1a i.m.	17,07%	17,07%
Interferon beta-1a s.c.	12,37%	12,37%
Interferon beta-1b	57,54%	57,54%
Alemtuzumab	0,00%	0,00%

Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

W przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji terapii alemtuzumabem, lek Lemtrada będzie stosowany w Programie lekowym.

¹³ Określono liczbę opakowań zrefundowanych w ciągu całego roku 2013, po czym wartość tą podzielono przez średnie roczne zużycie opakowań przypadające na chorego uzyskując wielkość populacji dla której wystarczyłoby zużyty lek

Wielkość populacji leczonej w *Programie lekowym* (obejmującym terapię alemtuzumabem z wykorzystaniem Lemtrada) będzie taka jak przedstawiona w Tabeli 62 – założono, że objęcie refundacją preparatu Lemtrada nie wpłynie na wydolność systemu ochrony zdrowia w Polsce, w dużej mierze ograniczanego np. poprzez wartość kontraktów na leczenie.

Zgodnie z szacunkami wnioskodawcy, udział terapii z wykorzystaniem preparatu Lemtrada (alemtuzumab) w leczeniu chorych nowo włączanych do *Programu lekowego* wyniesie 15% w 1. roku refundacji i 20% w 2. roku refundacji.

Należy podkreślić, że udziały te dotyczą chorych nowo włączanych do *Programu lekowego*, nie zaś ogółu chorych leczonych w *Programie lekowym*. Założono, że terapię z wykorzystaniem preparatu Lemtrada (alemtuzumab) będą rozpoczynali nowo włączani chorzy – hipotetyczna chęć zmiany dotychczasowej terapii wymagałaby powtórzenia włączenia do *Programu lekowego* i oczekiwania w kolejce. Ponadto, trzeba zwrócić uwagę, że ponowna kwalifikacja do programu ze względu na stosowany punktowy system kwalifikacji jest coraz mniej prawdopodobna w miarę rozwoju i czasu choroby. Ponadto, chorzy, u których stwierdzona jest skuteczność terapii właściwie nie mają powodu do zmiany terapii, zaś w przypadku braku skuteczności mogą oni zostać obecnie zakwalifikowani do programu lekowego kolejnej linii¹⁴.

Szacunki liczby chorych nowo włączanych do *Programu lekowego* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Liczba chorych nowo włączanych do *Programu lekowego*

Wariant	I rok	II rok
Minimalny	1195	1195
Prawdopodobny	1298	1298
Maksymalny	1400	1400

Kalkulację powyższych szacunków wykonano w oparciu o kilka źródeł. W publikacji *Potemkowski 2009* stwierdzono, że w Polsce na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym zapada od 1 100 do 1 700 chorych rocznie. Średnią wartość z tego przedziału tj. 1 400 chorych przyjęto w wariancie maksymalnym.

Liczbę nowo włączanych chorych w wariancie minimalnym określono posługując się danymi o kolejkach oczekujących na leczenie w *Programie lekowym*, z których wynikało, że obecnie na leczenie oczekuje 1 195 chorych. Założono, że w ciągu roku wszyscy ci chorzy rozpoczną leczenie, a ich miejsce w kolejce zajmą nowi chorzy w tej samej liczbie.

Liczbę nowo włączanych chorych w wariancie prawdopodobnym określono jako średnią z wartości przyjętych w wariancie minimalnym i maksymalnym.

Uwzględniając wszystkie powyższe założenia (udziały w rynku i liczbę chorych nowo włączanych do *Programu lekowego*), określono liczbę chorych leczonych alemtuzumabem w przypadku objęcia Lemtrada refundacją.

Tabela 65. Liczba chorych leczonych alemtuzumabem w *Programie lekowym*, w przypadku objęcia leku Lemtrada refundacją

Wariant	I rok	II rok
Minimalny	179	418
Prawdopodobny	195	454
Maksymalny	210	490

Perspektywa

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (pacjenta);
- dodatkowo, z uwagi na fakt, że choroba generuje znaczące koszty pośrednie (oraz powoduje obniżenie jakości życia osób z najbliższego otoczenia chorych), analizę wykonano także z perspektywy społecznej.

¹⁴ Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata okres od początku lipca 2015 do końca czerwca 2017, w tym okres określany jako I rok - od lipca 2015 do końca czerwca 2016 oraz II rok - od lipca 2016 do końca czerwca 2017.

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy.

Scenariusz istniejący - sytuacja obecna, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym w *Programie lekowym - „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”* stosowane są interferon beta-1a s.c., interferon beta-1a i.m., interferon beta-1b oraz octan glatirameru.

Scenariusz nowy - preparat Lemtrada (alemtuzumab) będzie stosowany w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym i finansowany ze środków publicznych w *Wykazie leków refundowanych*, w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego.

W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z poniższym uzasadnieniem.

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Lemtrada nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych.

Lemtrada nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją preparatu Lemtrada (alemtuzumab) może nastąpić tylko w drodze utworzenie nowej grupy limitowej. Analogicznie jak w przypadku rozpatrywanych w niniejszej analizie komparatorów powinna zostać utworzona odrębna grupa limitowa dla leków zawierających alemtuzumab w dawce 12 mg, w której Lemtrada będzie wyznaczać podstawę limitu – jako jedyny lek w tej grupie limitowej.

Dla każdego ze scenariuszy określono trzy możliwe warianty, zależne od szacowanej wielkości populacji docelowej.

Szacowany udział terapii z wykorzystaniem preparatu Lemtrada (alemtuzumab) w leczeniu chorych nowo włączanych do *Programu lekowego* wyniesie 15% w 1. roku refundacji i 20% w 2. roku refundacji (oszacowania wnioskodawcy). Udziały te dotyczą chorych nowo włączanych do *Programu lekowego*, nie zaś ogółu chorych leczonych w *Programie lekowym*.

Tabela 66. Udział terapii w scenariuszu istniejącym i nowym

Substancja	Aktualnie	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Octan glatirameru	13,0%	13,0%	13,0%	11,1%	10,4%
Interferon beta-1a i.m.	17,1%	17,1%	17,1%	14,5%	13,7%
Interferon beta-1a s.c.	12,4%	12,4%	12,4%	10,5%	9,9%
Interferon beta-1b	57,5%	57,5%	57,5%	48,9%	46,0%
Alemtuzumab	0,0%	0,0%	0,0%	15,0%	20,0%

Koszty

Kategorie kosztów zaczerpnięto z AE wnioskodawcy. W analizie uwzględniono tylko koszty różniące.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów różniących:

- koszty leków;
- koszty podania leku i premedykacji;
- koszty diagnostyki i monitorowania;

- koszty leczenia rzutu choroby;
- koszty leczenia objawowego.

W analizie wykonanej z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów różniących:

- koszty leków;
- koszty podania leku i premedykacji;
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty leczenia rzutu choroby;
- koszty leczenia objawowego.

W wykonanej dodatkowo analizie z perspektywy społecznej, uwzględniono także koszty pośrednie. W analizie wykonanej z perspektywy społecznej uwzględniono wszystkie wcześniej wskazane kategorie kosztowe oraz koszty pośrednie.

Modelowanie kosztów

Część spośród kosztów zależy od efektów terapii – zmian w stopniu niepełnosprawności w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale* – rozszerzona skala niewydolności ruchowej) i rocznej częstości rzutów. Z tego względu konieczne było wykonanie modelowania tych kosztów.

W przypadku terapii alemtuzumabem i interferonem beta-1a s.c. modelowane efekty zdrowotne są takie same, jak w przypadku *Analizy ekonomicznej*.

W przypadku wszystkich pozostałych komparatorów założono, że ich skuteczność będzie miała wartość średnią ze skuteczności terapii alemtuzumabem i interferonem beta-1a s.c. To uproszczone podejście wynika z faktu, iż próba odnalezienia wyników badań publikacji przedstawiających porównanie alemtuzumabu ze wszystkimi komparatorami byłaby bardzo czasochłonna i w kontekście analizy wpływu na budżet nie przyniosłaby znaczących zmian w wynikach (w kontekście *Analizy ekonomicznej* wymagane jest tylko porównanie z co najmniej jedną opcjonalną terapią refundowaną). Zasadniczo, wysokość kosztów wynikających ze skuteczności terapii (kosztów leczenia rzutu, kosztów leczenia objawowego i kosztów pośrednich zależnych od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS), uwzględniono w oszacowaniu całkowitych wydatków na leczenie chorych z rozpatrywanej populacji, które należy uznać za szacunki minimalne, z uwagi na fakt stosunkowo małego udziału chorych poddawanych w Polsce jakiegokolwiek terapii. Należy podkreślić, że choć wysokość tych kosztów ma wpływ na całkowitą wysokość kosztów w scenariuszu istniejącym i nowym, to wpływ na wydatki inkrementalne w rozpatrywanym horyzoncie analizy jest niewielki. Koszty te zaczynają istotnie różnić porównywane technologie po wielu latach od rozpoczęcia terapii – wykraczających poza horyzont tej analizy – kiedy w stopniu zaawansowania choroby występują znaczące różnice między chorymi poddanymi alternatywnym terapiom.

Koszty leków, premedykacji i podania, diagnostyki i monitorowania

Średni koszt opakowania leków oszacowano w oparciu o *Komunikat NFZ - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2013)* (zwanym dalej Komunikatem NFZ). Założono, że oszacowane w ten sposób koszty uwzględnią ewentualne instrumenty podziału ryzyka, które mogą być związane z lekami już refundowanymi. W oparciu o *ChPL Lemtrada* oraz charakterystyki pozostałych rozpatrywanych w analizie leków, obecnie stosowanych w ramach *Programu lekowego* określono średnią liczbę opakowań zużywanych w terapii jednego chorego w ciągu roku. Całkowite roczne wydatki na leki obliczono jako ilorz średniego kosztu opakowania danego leku i liczby opakowań zużywanych w ciągu roku terapii.

Koszty związane z podaniem i premedykacją leków mają znaczenie w przypadku terapii alemtuzumabem (Lemtrada) i interferonem beta-1a s.c. (Rebif). Należy przypomnieć, że terapia alemtuzumabem wymaga hospitalizacji (lek podawany w 4-godzinnych infuzjach dożylnych) oraz premedykacji związanej z profilaktyką wirusa herpes. W przypadku interferonu beta-1a s.c. zaleca się podanie przeciwwirycznego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu preparatu. W przypadku pozostałych terapii nie zidentyfikowano kosztów w tej kategorii.

Zgodnie z *Analizą ekonomiczną* terapia alemtuzumabem wymaga diagnostyki, której koszt wynosi około 1 296 PLN. Po 12 miesiącach od kursu terapii należy wykonać rezonans magnetyczny, którego koszt wynosi 900 PLN. Od początku terapii do 48 miesięcy od jej zakończenia konieczne jest wykonywanie badań monitorujących, których średni miesięczny koszt wynosi 63 PLN, co przekłada się na 756 PLN w ciągu roku. W przypadku leków refundowanych obecnie w *Programie lekowym* koszty monitorowania ustalono w oparciu o aktualną wartość ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie, wynoszące 1 248 PLN.

W poniższych podrozdziałach koszty każdej terapii przedstawiono w „horyzoncie” 9-letnim, gdyż założono, że po ostatnich zmianach w zapisach *Programu lekowego* możliwe będzie leczenie przez okres dłuższy niż dotychczas (maks. 60 mies.). Oparto się tu na założeniu, że terapie inne niż alemtuzumabem (która wymaga tylko 2 kursów terapii) mogą trwać do 8,9 lat podobnie jak w przypadku terapii interferonem beta-1b, dla której zgodnie z odnalezioną publikacją *Ebers 2010* mediana terapii trwała 8,9 lat. W obliczeniach uwzględniono fakt, że zmiany w *Programie lekowym* wprowadzono dopiero w 2014 roku, więc w horyzoncie analizy chorzy będą kontynuować maksymalnie siódmy i ósmy rok terapii. Jednocześnie należy zaznaczyć, że z uwagi na fakt iż koszty terapii innych niż alemtuzumabem są takie same dla kolejnych lat terapii to dla wyników analizy nie mają znaczenia założenia dotyczące struktury odsetków chorych leczących się w *Programie lekowym* przez dany łączny okres - w obliczeniach istotna jest całkowita liczba chorych leczonych w *Programie lekowym* a nie to na którym roku terapii się oni znajdują).

Analizy kosztów w okresie całej terapii trwającej maksymalnie 8,9 lat nie należy rozpatrywać jako analizy kosztów w horyzoncie wykraczającym poza 2-letni horyzont analizy.

Terapia alemtuzumabem (Lemtrada)

Koszty terapii alemtuzumabem uwzględniają m.in. koszty preparatu Lemtrada w cenie hurtowej wynoszącej 33 883,92 PLN. Szczegóły charakterystyki kosztowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67. Charakterystyka kosztowa preparatu Lemtrada (alemtuzumab)

Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]

Z uwzględnieniem m.in. powyżej przedstawionych kosztów preparatu Lemtrada dokonano podsumowania kosztów związanych z terapią alemtuzumabem w rozpatrywanej populacji chorych.

Tabela 68. Koszt terapii alemtuzumabem (w perspektywie płatnika publicznego)

Rok terapii	Liczba opakowań leku	Koszt leku [PLN]	Koszt premedykacji, podania [PLN]	Koszt diagnostyki i monitorowania [PLN]
I rok	5,00		2 359	1 989
II rok	3,00		1 421	1 656
III rok	0,00	0	0	1 656
IV rok	0,00	0	0	756
V rok*	0,00	0	0	756

*po V roku terapii ustają całkowicie wszelkie koszty – nie ma potrzeby dalszego monitorowania

Tabela 69. Koszt terapii alemtuzumabem (w perspektywie wspólnej, w perspektywie społecznej)

Rok terapii	Liczba opakowań leku	Koszt leku [PLN]	Koszt premedykacji, podania [PLN]	Koszt diagnostyki i monitorowania [PLN]
I rok	5,00		2 385	1 989
II rok	3,00		1 446	1 656
III rok	0,00	0	0	1 656
IV rok	0,00	0	0	756
V rok*	0,00	0	0	756

*po V roku terapii ustają całkowicie wszelkie koszty – nie ma potrzeby dalszego monitorowania

Koszty terapii komparatorów

Koszty terapii uwzględniają m.in. średni koszt refundowanych poszczególnych preparatów określony na podstawie *Komunikatu NFZ* dotyczącego wartości refundacji cen leków w okresie styczeń-grudzień 2013.

Tabela 70. Koszty terapii komparatorami

Rok terapii	Interferon beta-1a s.c. (Rebif)*		Interferon beta-1a i.m. (Avonex)		Interferon beta-1b (Betaferon, Extavia)		Octan glatirameru (Copaxone)	
	Liczba opakowań leku	Koszt leku [PLN]	Liczba opakowań leku	Koszt leku [PLN]	Liczba opakowań leku	Koszt leku [PLN]	Liczba opakowań leku	Koszt leku [PLN]
I	13,04	35 279	13,04	34 133	12,18	27 456	13,04	34 216
II	13,04	35 279	13,04	34 133	12,18	27 456	13,04	34 216
III	13,04	35 279	13,04	34 133	12,18	27 456	13,04	34 216
IV	13,04	35 279	13,04	34 133	12,18	27 456	13,04	34 216
V	13,04	35 279	13,04	34 133	12,18	27 456	13,04	34 216
VI	13,04	35 279	13,04	34 133	12,18	27 456	13,04	34 216
VII	13,04	35 279	13,04	34 133	12,18	27 456	13,04	34 216
VIII	13,04	35 279	13,04	34 133	12,18	27 456	13,04	34 216
IX	11,74	31 751	11,74	30 720	10,96	24 710	11,74	30 794

* W przypadku interferonu beta-1a s.c., w perspektywie wspólnej i społecznej, dodatkowo uwzględniono koszty premedykacji i podania w wysokości 130 PLN w kolejnych latach. Dla pozostałych komparatorów, koszty premedykacji i podania wyniosły 0 PLN w każdym roku. Koszty diagnostyki i monitorowania wyniosły w każdym roku 1 248 PLN dla wszystkich komparatorów.

Koszt leczenia rzutu choroby i leczenia objawowego

Każdy rzut choroby generuje koszty, które są niezależne od tego jakiej terapii poddawany jest chory. Jedynym czynnikiem wpływającym na wysokość całkowitych kosztów związanych z wystąpieniem rzutu choroby, różniącym porównywane technologie jest częstość występowania rzutów choroby – różniące oceniane technologie.

Zgodnie z publikacją *Kobelt 2003* przyjęto, że leczenie rzutu trwa średnio miesiąc (dokładna wartość przyjęta w analizie to 365,25/12 dni).

Zgodnie z *Analizą ekonomiczną* leczenie rzutu choroby może odbywać się w ramach hospitalizacji (ok. 58% chorych) lub ambulatoryjnie (ok. 42% chorych). Uwzględniając te odsetki oraz przedstawione w *Analizie ekonomicznej* szczegóły kosztów dla tych dwóch trybów, obliczono średni koszt leczenia rzutu choroby. Wynik przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 71. Leczenia rzutu choroby [PLN]

	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna / społeczna	
	Udział (%)	Koszt (PLN)	Udział (%)	Koszt (PLN)
Leczenie szpitalne	58	3 640,00	58	3 640,00
Leczenie ambulatoryjne	42	374,23	42	622,43
ŚREDNIA WAŻONA		2 268,38		2 372,62

W przypadku SM, leczenie objawowe polega na łagodzeniu objawów choroby takich jak spastyczność, osłabienie siły mięśni, ataksja i zaburzenia koordynacji, bóle, zaburzenia czynności pęcherza, zaparcie i nietrzymanie stolca, zaburzenia seksualne, zaburzenia psychiatryczne [Członkowska 2003].

W *Analizie ekonomicznej* na podstawie odnalezionych publikacji określono zależność kosztów leczenia objawowego od stanu chorych – stopnia niepełnosprawności w skali EDSS. Parametry zależności łączącej te wielkości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 72. Parametry zależności liniowej ($y = ax + b$) łączącej koszty bezpośrednie leczenia objawowego ze średnim stopniem niepełnosprawności w skali EDSS

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna / społeczna
Współczynnik kierunkowy (a)	129,20	422,21
Stała addytywna (b)	4 584,50	11 863,00

W poniższych tabelach przedstawiono koszty leczenia rzutów choroby i leczenia objawowego.

Tabela 73. Koszt leczenia rzutów choroby i leczenia objawowego w terapii alemtuzumabem

Rok terapii	w perspektywie płatnika publicznego		w perspektywie wspólnej, w perspektywie społecznej	
	Koszt leczenia rzutu choroby [PLN]	Koszt leczenia objawowego [PLN]	Koszt leczenia rzutu choroby [PLN]	Koszt leczenia objawowego [PLN]
I rok	408	4 830	427	12 665
II rok	408	4 821	427	12 636
III rok	0	4 812	0	12 606
IV rok	239	4 789	249	12 530
V rok	239	4 800	249	12 566
VI rok	239	4 811	249	12 602
VII rok	239	4 822	249	12 638
VIII rok	239	4 833	249	12 674
IX rok	239	4 844	249	12 710

Tabela 74. Koszt leczenia rzutów choroby i leczenia objawowego w terapii interferonem beta-1a s.c.

Rok terapii	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna i społeczna	
	Koszt leczenia rzutu choroby [PLN]	Koszt leczenia objawowego [PLN]	Koszt leczenia rzutu choroby [PLN]	Koszt leczenia objawowego [PLN]
I rok	885	4 830	925	12 665
II rok	885	4 821	925	12 636
III rok	633	4 812	662	12 606
IV rok	747	4 879	782	12 826
V rok	747	4 884	782	12 843
VI rok	747	4 889	782	12 859
VII rok	747	4 902	782	12 899
VIII rok	747	4 916	782	12 945
IX rok	747	4 930	782	12 991

Tabela 75. Koszt leczenia rzutów choroby i leczenia objawowego w terapii interferonem beta-1a i.m., interferonem beta-1b, octanem glatirameru.

Rok terapii	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna i społeczna	
	Koszt leczenia rzutu choroby [PLN]	Koszt leczenia objawowego [PLN]	Koszt leczenia rzutu choroby [PLN]	Koszt leczenia objawowego [PLN]
I rok	646	4 830	676	12 665
II rok	646	4 821	676	12 636
III rok	316	4 812	331	12 606
IV rok	493	4 834	516	12 678
V rok	493	4 842	516	12 704
VI rok	493	4 850	516	12 731

Rok terapii	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna i społeczna	
	Koszt leczenia rzutu choroby [PLN]	Koszt leczenia objawowego [PLN]	Koszt leczenia rzutu choroby [PLN]	Koszt leczenia objawowego [PLN]
VII rok	493	4 862	516	12 769
VIII rok	493	4 874	516	12 809
IX rok	493	4 887	516	12 850

Koszty pośrednie

Analizę wykonano także z perspektywy społecznej, która uwzględnia także koszty pośrednie, do których należy zaliczyć koszty utraconej przez chorych produktywności oraz nieformalne koszty opieki ponoszone np. przez rodzinę chorego. W *Analizie ekonomicznej* na podstawie odnalezionych publikacji określono zależność wysokości kosztów pośrednich od stanu chorych – stopnia niepełnosprawności w skali EDSS. Parametry zależności łączącej te wielkości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76. Parametry zależności liniowej ($y = ax + b$) łączącej koszty pośrednie ze średnim stopniem niepełnosprawności w skali EDSS

Parametr	Wartość
Współczynnik kierunkowy (a)	1 201,70
Stała addytywna (b)	18 092,00

Tabela 77. Koszty pośrednie dla wszystkich rozpatrywanych terapii w perspektywie społecznej

Rok terapii	Alemtuzumab	Octan glatirameru	Interferon beta-1a i.m.	Interferon beta-1a s.c.	Interferon beta-1b
I rok	20 375	20 375	20 375	20 375	20 375
II rok	20 291	20 291	20 291	20 291	20 291
III rok	20 207	20 207	20 207	20 207	20 207
IV rok	19 991	20 411	20 411	20 832	20 411
V rok	20 093	20 486	20 486	20 880	20 486
VI rok	20 195	20 561	20 561	20 928	20 561
VII rok	20 297	20 669	20 669	21 042	20 669
VIII rok	20 399	20 786	20 786	21 172	20 786
IX rok	20 501	20 902	20 902	21 302	20 902

Tabela 78. Liczba zrefundowanych opakowań oraz wartość refundacji w okresie styczeń-grudzień 2013

Substancja czynna	Nazwa	Zawartość	EAN	Liczba opakowań w ciągu roku u chorego	Liczba opakowań (sty-gru 2013)	Wartość refundacji (sty-gru 2013)	Liczba chorych stosujących terapię	Udział w terapii chorych [%]	
Octan glatirameru	Copaxone	28 amp.-strz.	5909990017065	13,04	8936	23439071	685	13,01	13,01
Interferon beta-1a i.m.	Avonex	4 amp.-strz.	5909990008148	13,04	11730	30693429	899	17,07	17,07
Interferon beta-1a s.c.	Rebif	4 wkł. 1,5 ml	5909990728497	13,04	1738	4681805	133	2,53	12,37
Interferon beta-1a s.c.	Rebif	12 amp.-strz.	5909990874934	13,04	6763	18310295	518	9,84	
Interferon beta-1b	Betaferon	15 zest.	5909990619375	12,18	31973	71563307	2 626	49,86	57,54
Interferon beta-1b	Extavia	15 fiol.	5909990650996	12,18	4924	11642875	404	7,68	

Tabela 79. Koszty komparatorów ustalone na podstawie *Komunikatu NFZ* w zestawieniu z kosztami z *Obwieszczenia MZ* w sprawie wykazu refundowanych leków

Substancja czynna	Nazwa	Zawartość	EAN	Średni koszt leku z <i>Komunikatu NFZ</i>	Średni koszt z <i>Komunikatu NFZ*</i>	Średni koszt leku z <i>Obwieszczenia</i>	Średni koszt z <i>Obwieszczenia*</i>
Octan glatirameru	Copaxone	28 amp.-strz.	5909990017065	2 623,00	2 623,00	3 969,00	3 969,00
Interferon beta-1a i.m.	Avonex	4 amp.-strz.	5909990008148	2 616,63	2 616,63	3 572,10	3 572,10
Interferon beta-1a s.c.	Rebif	4 wkł. 1,5 ml	5909990728497	2 693,72	2 704,48	4 288,59	4 222,28
Interferon beta-1a s.c.	Rebif	12 amp.-strz.	5909990874934	2 707,24		4 205,24	
Interferon beta-1b	Betaferon	15 zest.	5909990619375	2 238,27	2 255,11	3 210,35	3 182,96
Interferon beta-1b	Extavia	15 fiol.	5909990650996	2 364,47		3 005,10	

*średnie ważone dla poszczególnych substancji czynnych, z uwzględnieniem udziału w leczeniu poszczególnych leków

Wykorzystane w analizie wartości najważniejszych parametrów modelu ze wskazaniem ich źródła przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono też wartości, które zostały wykorzystane w przeprowadzonej analizie wrażliwości.

Tabela 80. Najważniejsze parametry modelu – wartości i źródła

Parametr	Wartość / źródło	Wariant		
		Prawdopodobny	Minimalny	Maksymalny
Wielkość populacji leczonej w Programie lekowym w I roku	Wartość	8429	7373	8614
	Źródło	<i>Srednia wskazań ekspertów klinicznych</i>	<i>Szacunek liczby leczonych w PL w 2013</i>	<i>Maksimum wskazań ekspertów klinicznych</i>
Wielkość populacji leczonej w Programie lekowym w II roku	Wartość	10287	8426	10508
	Źródło	<i>Srednia wskazań ekspertów klinicznych</i>	<i>Szacunek liczby leczonych w PL w 2013</i>	<i>Maksimum wskazań ekspertów klinicznych</i>
Wielkość populacji nowo włączanej do Programu lekowego w I roku	Wartość	1298	1195	1400
	Źródło	<i>Potemkowski 2009, NFZ - Kolejki oczekujących</i>	<i>NFZ - Kolejki oczekujących</i>	<i>Potemkowski 2009</i>
Wielkość populacji nowo włączanej do Programu lekowego w II roku	Wartość	1298	1195	1400
	Źródło	<i>Potemkowski 2009, NFZ - Kolejki oczekujących, Założenie</i>	<i>NFZ - Kolejki oczekujących</i>	<i>Potemkowski 2009</i>
Źródło wyceny komparatorów (leków)	Wartość	Komunikat NFZ (sty-gru 2013)	Obwieszczenie (1 wrze 2014)	Komunikat NFZ (sty-gru 2013)
	Źródło	<i>Założenie konserwatywne</i>	<i>Wycena oficjalna</i>	<i>Założenie konserwatywne</i>
Szacunek skuteczności komparatorów innych niż interferon beta-1a s.c.	Wartość	Średnia	Minimum	Maksimum
	Źródło	<i>Założenie</i>	<i>Założenie ekstremalne</i>	<i>Założenie ekstremalne</i>

PL – Program lekowy

Ograniczenia według wnioskodawcy

Brak dokładnych danych dotyczących skuteczności komparatorów innych niż interferon beta-1a s.c. jest pewnym ograniczeniem, które wpływa na dokładność i wysokość obliczonych sumarycznych kosztów w scenariuszu istniejącym i nowym, ale nie wpływa znacząco na wynik inkrementalny w rozpatrywanym horyzoncie czasowym.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 81. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Zgodnie z szacunkami wnioskodawcy udział terapii z wykorzystaniem preparatu Lemtrada wyniesie 15% w 1. roku refundacji i 20% w 2. roku refundacji – brak jest jakiegokolwiek uzasadnienia dla przyjęcia takich wartości. Biorąc pod uwagę pozytywną opinię Konsultanta Krajowego w dz. neurologii odnośnie skuteczności tego leku oraz skuteczność alemtuzumabu potwierdzoną wynkami badań należałoby przypuszczać, iż udział alemtuzumabu może być wyższy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Należy nadmienić iż w analizie klinicznej i ekonomicznej jako komparator posłużył interferon beta-1a s.c (Rebif), natomiast w analizie wpływu na budżet rozpatrywano wszystkie preparaty stosowane w ramach programu lekowego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Autorzy analizy odstąpili od uwzględnienia kosztów działań niepożądanych jako różniących, twierdząc, iż „w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w Analizie klinicznej nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem uwzględnionym w Analizie klinicznej i Analizie ekonomicznej – założono, że różnice nie występują też między technologią ocenianą i pozostałymi komparatorami”. Wg analityka wywiedziony wniosek o braku różnic w bezpieczeństwie pomiędzy wszystkimi lekami jest nadużyciem.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 82. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek (wariant prawdopodobny)	Rok 1: 8 429 Rok 2: 10 287
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 8 429 Rok 2: 10 287
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) (wariant prawdopodobny)	Rok 1: 195 Rok 2: 454

W opinii Konsultanta Krajowego ds. neurologii Lemtrada byłaby stosowana u 50-100 chorych, natomiast w opinii przedstawiciela Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego liczba ta wyniosłaby 110-220.

Tabela 83. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego [mln PLN]

Wariant	Wydatki inkrementalne		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Całkowite koszty różniące [mln PLN]						
Minimalny	25,42	46,94	273,37	312,43	298,79	359,37
Prawdopodobny	27,60	50,96	312,51	381,39	340,11	432,35
Maksymalny	29,78	54,99	319,36	389,60	349,14	444,59
Koszt Lemtrada (alemtuzumab) [mln PLN]						
Minimalny	■	■	■	■	■	■
Prawdopodobny	■	■	■	■	■	■
Maksymalny	■	■	■	■	■	■
Koszt wszystkich leków refundowanych w Programie lekowym [mln PLN]						
Minimalny	24,91	45,98	224,46	256,53	249,37	302,51
Prawdopodobny	27,05	49,92	256,61	313,16	283,66	363,08
Maksymalny	29,18	53,87	262,22	319,90	291,41	373,77
Koszt podania leków i premedykacji [mln PLN]						
Minimalny	0,42	0,82	0,00	0,00	0,42	0,82
Prawdopodobny	0,46	0,89	0,00	0,00	0,46	0,89
Maksymalny	0,50	0,96	0,00	0,00	0,50	0,96
Koszt diagnostyki i monitorowania [mln PLN]						
Minimalny	0,13	0,25	9,20	10,52	9,33	10,77
Prawdopodobny	0,14	0,27	10,52	12,84	10,66	13,11
Maksymalny	0,16	0,29	10,75	13,11	10,91	13,41
Koszty leczenia rzutu [mln PLN]						
Minimalny	-0,05	-0,11	4,04	4,59	3,99	4,47
Prawdopodobny	-0,05	-0,12	4,60	5,57	4,55	5,44

Wariant	Wydatki inkrementalne		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Maksymalny	-0,06	-0,13	4,72	5,70	4,66	5,57
Koszty leczenia objawowego [mln PLN]						
Minimalny	0,00	0,00	35,67	40,80	35,67	40,80
Prawdopodobny	0,00	0,00	40,78	49,82	40,78	49,82
Maksymalny	0,00	0,00	41,67	50,89	41,67	50,89

Tabela 84. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej [mln PLN]

Wariant	Wydatki inkrementalne		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Całkowite koszty różniące [mln PLN]						
Minimalny	25,42	46,93	331,56	379,03	356,98	425,96
Prawdopodobny	27,60	50,96	379,06	462,72	406,65	513,68
Maksymalny	29,78	54,99	387,34	472,67	417,12	527,65
Koszt Lemtrada (alemtuzumab) [mln PLN]						
Minimalny						
Prawdopodobny						
Maksymalny						
Koszt wszystkich leków refundowanych w Programie lekowym [mln PLN]						
Minimalny	24,91	45,98	224,46	256,53	249,37	302,51
Prawdopodobny	27,05	49,92	256,61	313,16	283,66	363,08
Maksymalny	29,18	53,87	262,22	319,90	291,41	373,77
Koszt podania leków i premedykacji [mln PLN]						
Minimalny	0,42	0,82	0,12	0,14	0,54	0,96
Prawdopodobny	0,46	0,89	0,14	0,16	0,60	1,06
Maksymalny	0,50	0,96	0,14	0,17	0,64	1,13
Koszt diagnostyki i monitorowania [mln PLN]						
Minimalny	0,13	0,25	9,20	10,52	9,33	10,77
Prawdopodobny	0,14	0,27	10,52	12,84	10,66	13,11
Maksymalny	0,16	0,29	10,75	13,11	10,91	13,41
Koszty leczenia rzutu [mln PLN]						
Minimalny	-0,05	-0,12	4,22	4,80	4,17	4,68
Prawdopodobny	-0,05	-0,13	4,81	5,82	4,76	5,69
Maksymalny	-0,06	-0,14	4,93	5,96	4,87	5,83
Koszty leczenia objawowego [mln PLN]						
Minimalny	0,00	0,00	93,56	107,05	93,56	107,05
Prawdopodobny	0,00	0,00	106,98	130,73	106,98	130,73
Maksymalny	0,00	0,00	109,30	133,52	109,30	133,52

Tabela 85. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy społecznej [mln PLN]

Wariant	Wydatki inkrementalne		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Całkowite koszty różniące [mln PLN]						
Minimalny	25,42	46,93	482,30	551,65	507,72	598,58
Prawdopodobny	27,60	50,96	551,42	673,59	579,02	724,55
Maksymalny	29,78	54,99	563,43	688,01	593,21	743,00
Koszt Lemtrada (alemtuzumab) [mln PLN]						
Minimalny						
Prawdopodobny						
Maksymalny						
Koszt wszystkich leków refundowanych w Programie lekowym [mln PLN]						
Minimalny	24,91	45,98	224,46	256,53	249,37	302,51
Prawdopodobny	27,05	49,92	256,61	313,16	283,66	363,08
Maksymalny	29,18	53,87	262,22	319,90	291,41	373,77
Koszt podania leków i premedykacji [mln PLN]						
Minimalny	0,42	0,82	0,12	0,14	0,54	0,96
Prawdopodobny	0,46	0,89	0,14	0,16	0,60	1,06
Maksymalny	0,50	0,96	0,14	0,17	0,64	1,13
Koszt diagnostyki i monitorowania [mln PLN]						
Minimalny	0,13	0,25	9,20	10,52	9,33	10,77
Prawdopodobny	0,14	0,27	10,52	12,84	10,66	13,11
Maksymalny	0,16	0,29	10,75	13,11	10,91	13,41
Koszty leczenia rzutu [mln PLN]						
Minimalny	-0,05	-0,12	4,22	4,80	4,17	4,68
Prawdopodobny	-0,05	-0,13	4,81	5,82	4,76	5,69
Maksymalny	-0,06	-0,14	4,93	5,96	4,87	5,83
Koszty leczenia objawowego [mln PLN]						
Minimalny	0,00	0,00	93,56	107,05	93,56	107,05
Prawdopodobny	0,00	0,00	106,98	130,73	106,98	130,73
Maksymalny	0,00	0,00	109,30	133,52	109,30	133,52
Koszty pośrednie [mln PLN]						
Minimalny	0,00	0,00	150,73	172,62	150,73	172,62
Prawdopodobny	0,00	0,00	172,37	210,87	172,37	210,87
Maksymalny	0,00	0,00	176,09	215,34	176,09	215,34

Perspektywa płatnika publicznego

Po podjęciu decyzji o objęciu refundacją preparatu Lemtrada (alemtuzumab) nastąpi wzrost wydatków. Łączne wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem populacji docelowej wzrosną w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 27,60 mln PLN (25,42 mln PLN; 29,78 mln PLN) w I roku i o 50,96 mln PLN (46,94 mln PLN; 54,99 mln PLN) w II roku.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Lemtrada w populacji docelowej wyniosą w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 32,97 mln PLN (30,37 mln PLN; 35,58 mln PLN) w I roku i o 63,75 mln PLN (58,71 mln PLN; 68,78 mln PLN) w II roku.

Perspektywa wspólna

Po podjęciu decyzji o objęciu refundacją preparatu Lemtrada (alemtuzumab) nastąpi wzrost wydatków. Łączne wydatki w perspektywie wspólnej związane z leczeniem populacji docelowej wzrosną w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 27,60 mln PLN (25,42 mln PLN; 29,78 mln PLN) w I roku i o 50,96 mln PLN (46,93 mln PLN; 54,99 mln PLN) w II roku.

Inkrementalne wydatki w perspektywie wspólnej związane wyłącznie z refundacją ceny leku Lemtrada będą takie same jak w perspektywie płatnika publicznego, który poniesie całkowity inkrementalny koszt refundacji leku Lemtrada.

Perspektywa społeczna

Po podjęciu decyzji o objęciu refundacją preparatu Lemtrada (alemtuzumab) nastąpi wzrost wydatków. Łączne wydatki w perspektywie społecznej związane z leczeniem populacji docelowej wzrosną w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 27,60 mln PLN (25,42 mln PLN; 29,78 mln PLN) w I roku i o 50,96 mln PLN (46,93 mln PLN; 54,99 mln PLN) w II roku.

Inkrementalne wydatki w perspektywie wspólnej związane wyłącznie z refundacją ceny leku Lemtrada będą takie same jak w perspektywie płatnika publicznego, który poniesie całkowity inkrementalny koszt refundacji leku Lemtrada.

Analiza wrażliwości

Tabela 86. Wyniki analizy wrażliwości. Wartości analogiczne w każdej analizowanej perspektywie

Perspektywa płatnika publicznego						Zmiana względem wyniku analizy podstawowej	
Parametr	Wartość podstawowa	min/max	Wartość skrajna	Koszty inkrementalne [mln PLN]		I rok	II rok
				I rok	II rok		
Wartości dla analizy podstawowej				27,60	50,96	I rok	II rok
Wieć kość populacji leczonej w Programie lekowym w I roku	8429	min	7373	27,60	50,96	0%	0%
	8429	max	8614	27,60	50,96	0%	0%
Wieć kość populacji leczonej w Programie lekowym w II roku	10287	min	8426	27,60	50,96	0%	0%
	10287	max	10508	27,60	50,96	0%	0%
Wieć kość populacji nowo włączanej do Programu lekowego w I roku	1298	min	1195	25,42	49,84	-8%	-2%
	1298	max	1400	29,78	52,08	8%	2%
Wieć kość populacji nowo włączanej do Programu lekowego w II roku	1298	min	1195	27,60	48,06	0%	-6%
	1298	max	1400	27,60	53,87	0%	6%
Źródło wyceny komparatorów (leków)	Komun kat NFZ (sty-gru 2013)	min	Obwieszczenie (1 wrze 2014)	25,00	44,89	-9%	-12%
	Komun kat NFZ (sty-gru 2013)	max	Komunikat NFZ (sty-gru 2013)	27,60	50,96	0%	0%
Szacunek skuteczności komparatorów innych niż interferon beta-1a s.c.	Średnia	min	Minimum	27,64	51,06	0%	0%
	Średnia	max	Maksimum	27,56	50,87	0%	0%

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Największy wpływ na obniżenie kosztów inkrementalnych ma parametr uwzględniający jako źródło wyceny komparatorów Obwieszczenie MZ obowiązujące od 01.09.2014 r., natomiast na wzrost kosztów inkrementalnych uwzględnienie maksymalnej wielkości populacji nowo włączanej do Programu lekowego w I roku.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z pojawieniem się nowego Obwieszczenia MZ zawierającego wykaz leków refundowanych (z dnia 23 kwietnia 2015 r.) oraz publikacją komunikatu NFZ dotyczącego wartości refundacji leków w okresie styczeń - grudzień 2014 r., dokonano aktualizacji obliczeń wg modelu wnioskodawcy dla perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 87. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego na podstawie obliczeń własnych Agencji [mln PLN]

Wariant	Wydatki inkrementalne		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Całkowite koszty różniące [mln PLN]						
Minimalny	25,82	47,87	339,97	388,57	365,79	436,44
Prawdopodobny	28,03	51,98	293,70	358,43	321,74	410,41
Maksymalny	30,25	56,08	300,13	366,15	330,38	422,23
Koszt Lemtrada (alemtuzumab) [mln PLN]						
Minimalny						
Prawdopodobny						
Maksymalny						
Koszt wszystkich leków refundowanych w Programie lekowym [mln PLN]						
Minimalny	25,31	46,91	275,32	314,65	300,63	361,56
Prawdopodobny	27,48	50,94	237,82	290,23	265,30	341,16
Maksymalny	29,65	54,96	243,02	296,47	272,67	351,43
Koszt podania leków i premedykacji [mln PLN]						
Minimalny	0,42	0,82	0,00	0,00	0,42	0,82
Prawdopodobny	0,46	0,89	0,00	0,00	0,46	0,89
Maksymalny	0,50	0,96	0,00	0,00	0,50	0,96
Koszt diagnostyki i monitorowania [mln PLN]						
Minimalny	0,13	0,25	12,18	13,92	12,31	14,17
Prawdopodobny	0,14	0,27	10,52	12,84	10,66	13,11
Maksymalny	0,16	0,29	10,75	13,11	10,91	13,41
Koszty leczenia rzutu [mln PLN]						
Minimalny	-0,05	-0,11	5,25	5,97	5,20	5,86
Prawdopodobny	-0,05	-0,12	4,58	5,55	4,53	5,43
Maksymalny	-0,06	-0,13	4,70	5,68	4,64	5,55
Koszty leczenia objawowego [mln PLN]						
Minimalny	0,00	0,00	47,23	54,03	47,23	54,03
Prawdopodobny	0,00	0,00	40,78	49,82	40,78	49,82

Wariant	Wydatki inkrementalne		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Maksymalny	0,00	0,00	41,66	50,88	41,66	50,88

Po podjęciu decyzji o objęciu refundacją preparatu Lemtrada, łączne wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem populacji docelowej wzrosną w wariantcie prawdopodobnym (min.; maks.) o 28,03 mln PLN (25,82 mln PLN; 30,25 mln PLN) w 1. roku i o 51,98 mln PLN (47,87 mln PLN; 56,08 mln PLN) w 2. roku.

Analiza wrażliwości

Tabela 88. Wyniki analizy wrażliwości na podstawie obliczeń własnych Agencji. Wartości analogiczne w każdej analizowanej perspektywie.

Perspektywa płatnika publicznego						Zmiana względem wyniku analizy podstawowej	
Parametr	Wartość podstawowa	min/max	Wartość skrajna	Koszty inkrementalne [mln PLN]			
				I rok	II rok	I rok	II rok
Wartości dla analizy podstawowej				28,03	51,98	I rok	II rok
Wielkość populacji leczonej w Programie lekowym w I roku	8429	min	9758	28,03	51,98	0%	0%
	8429	max	8614	28,03	51,98	0%	0%
Wielkość populacji leczonej w Programie lekowym w II roku	10287	min	11152	28,03	51,98	0%	0%
	10287	max	10508	28,03	51,98	0%	0%
Wielkość populacji nowo włączanej do Programu lekowego w I roku	1298	min	1195	25,82	50,82	-8%	-2%
	1298	max	1400	30,25	53,13	8%	2%
Wielkość populacji nowo włączanej do Programu lekowego w II roku	1298	min	1195	28,03	49,02	0%	-6%
	1298	max	1400	28,03	54,93	0%	6%
Źródło wyceny komparatorów (leków)	Komunikat NFZ (sty-gru 2014)	min	Obwieszczenie (23 kwietnia 2015)	24,97	44,83	-11%	-14%
	Komunikat NFZ (sty-gru 2014)	max	Komunikat NFZ (sty-gru 2014)	28,03	51,98	0%	0%
Szacunek skuteczności komparatorów innych niż interferon beta-1a s.c.	Średnia	min	Minimum	28,07	52,07	0%	0%
	Średnia	max	Maksimum	27,99	51,88	0%	0%

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Parametry odpowiedzialne za największe wahania w kosztach inkrementalnych są identyczne jak w analizie wrażliwości wykonanej przez wnioskodawcę.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją leku Lemtrada (alemtuzumab) w linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym, finansowanego w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego i pacjenta) oraz z perspektywy społecznej. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 lipca 2015 do 30 czerwca 2017 roku, w tym okres od 1 lipca 2015 do 30 czerwca 2016 określony w analizie jako I rok oraz okres od 1 lipca 2016 do 30 czerwca 2017 określony w analizie jako II rok.

W analizie dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której preparat Lemtrada (alemtuzumab) nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym w Programie lekowym - „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” stosowane są interferon beta-1a s.c., interferon beta-1a i.m., interferon beta-1b oraz octan glatirameru. W scenariuszu nowym analizowano sytuację, w której również preparat Lemtrada (alemtuzumab) będzie stosowany w I linii leczenia dorosłych

chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym i finansowany ze środków publicznych w *Wykazie leków refundowanych*, w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego.

Między perspektywami występują znaczące różnice między wysokością całkowitych różniących kosztów, jednak różnice między wydatkami inkrementalnymi choć występują, to są minimalne. W przypadku inkrementalnych wydatków związanych z refundacją Lemtrada wyniki są ściśle takie same dla wszystkich perspektyw (całość kosztu pokrywa płatnik publiczny).

Łączne inkrementalne wydatki we wszystkich 3 perspektywach związane z leczeniem populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (min.; maks.) o 27,60 mln PLN (25,42mln PLN; 29,78 mln PLN) w I roku i o 50,96 mln PLN (46,94 mln PLN; 54,99 mln PLN) w II roku.

Inkrementalne wydatki we wszystkich 3 perspektywach związane wyłącznie z refundacją ceny leku Lemtrada w populacji docelowej wyniosą w wariancie prawdopodobnym (min.; maks.) 32,97 mln PLN (30,37 mln PLN; 35,58 mln PLN) w I roku i 63,75 mln PLN (58,71 mln PLN; 68,78 mln PLN) w II roku.

Obliczenia własne wykonane przez analityka Agencji wykazały, iż, łączne wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (min.; maks.) o 28,03 mln PLN (25,82 mln PLN; 30,25 mln PLN) w 1. roku i o 51,98 mln PLN (47,87 mln PLN; 56,08 mln PLN) w 2. roku, tj. są nieznacznie wyższe od tych przedstawionych przez wnioskodawcę (o 1,53% w 1. roku oraz o 1,96% w 2. roku refundacji).

Analizy wrażliwości przeprowadzone przez wnioskodawcę oraz analityka Agencji wykazały stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

W ramach zlecenia, Minister zwrócił się również do Agencji z prośbą o szczegółowe przeanalizowanie zasadności utrzymania zapisów punktu 3. Programu lekowego, tj. Punktowego systemu kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozсіяnego:

- w zakresie dotyczącym czasu trwania choroby pacjentów kwalifikowanych do leczenia, tj. podpunkt 1)
- stanu neurologicznego w okresie międzyrzutowym (w skali EDSS) pacjentów kwalifikowanych do leczenia, tj. podpunkt 3)

biorąc pod uwagę kryteria kwalifikacji oraz wyniki badań klinicznych dla leku Lemtrada przedstawione przez wnioskodawcę.

Uwagi ekspertów klinicznych do treści Programu Lekowego:

Ekspert	Uwaga / Propozycja zmian
Prof. D. Ryglewicz	<p>W kryteriach kwalifikacji pkt 4) przyjęto zasady kwalifikacji jak dla produktów leczniczych interferony beta. Dla alemtuzumabu kryteria kwalifikacji jako I-szej linii leczenia powinny być takie same jak dla natalizumabu, czyli w pkt. 4 co najmniej 2 rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt.) oraz zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - więcej niż jedna nowa zmiana GD+ lub - więcej niż 2 nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian) i co najmniej 2 nowe ogniska GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją.

Kryteria włączenia obejmujące czas trwania choroby i wynik w skali EDSS we włączonych do analizy wnioskodawcy badaniach klinicznych.

Badanie	Kryteria włączenia obejmujące czas trwania choroby i wynik w skali EDSS
CAMMS223	<ul style="list-style-type: none"> • pojawienie się objawów choroby nie wcześniej niż 36 miesięcy przed włączeniem do badania; • wyniki w skali EDSS ≤ 3; • czas trwania choroby ≤ 3 lata
CARE MS I	<ul style="list-style-type: none"> • czas trwania choroby ≤ 5 lat; • wyniki w skali EDSS ≤ 3

W badaniu CAMMS223, charakterystyka wyjściowa pacjentów w grupie alemtuzumabu (dawka 12 mg/dz) kształtowała się następująco:

- pod względem oceny w skali EDSS: średnia 1,9 pkt. (+/- 0,74), mediana 2,0 (zakres: 0,0-3,0)
- pod względem czasu od momentu wystąpienia pierwszego rzutu choroby: mediana 1,3 roku (zakres: 0,1-3,5)

W badaniu CARE MS I charakterystyka wyjściowa pacjentów kształtowała się następująco:

- pod względem oceny w skali EDSS: średnia 2,0 pkt. (+/- 0,8),
- pod względem czasu od momentu wystąpienia pierwszego rzutu choroby: mediana 1,7 roku (zakres: 0,1-5,2), natomiast średnia 2,1 lat (+/- 1,4).

Jedynie w badaniu CAMMS223 zaprezentowano wyniki w podziale na subpopulacje pod kątem wyjściowej wartości w skali EDSS (podgrupa EDSS <2 pkt. oraz podgrupa EDSS ≥ 2 pkt.) oraz pod względem czasu trwania choroby (podgrupa <1,3 roku oraz podgrupa $\geq 1,3$ roku), jednak różnice te (po uwzględnieniu poprawki Bonferroni'ego) okazały się nieistotne statystycznie.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie I

W rozwiązaniu I brano pod uwagę możliwość utworzenia wspólnej grupy limitowej dla leków obecnie finansowanych w ramach oddzielnych grup limitowych. Zdecydowano się na uwzględnienie w analizie komunikatów wydanych przez AOTM od początku roku 2013. Rozpatrywano wyłącznie zmiany, które na dzień tworzenia niniejszej analizy nie zostały wprowadzone w życie. Zdecydowano się na uwzględnienie wyłącznie tych, które mogą dotyczyć leków finansowanych w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności leki dostępne w ramach programu lekowego. Ostatecznie w analizie uwzględniono stanowisko Rady Przejrzystości AOTM nr 196/2013 z dnia 23 września 2013 dotyczące oceny leku Baraclude (entekawir), finansowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”. Zgodnie z opinią zamieszczoną w dokumencie sugeruje się zmianę sposobu finansowania leków Baraclude (obecnie grupa limitowa 1051.2) i Viread (obecnie grupa limitowa 1051.0), tak aby były one finansowane w jednej grupie limitowej, przy czym nowy limit finansowania miałby być ustalony na cenie produktu Viread. Dodatkowo, uwzględniono możliwość objęcia refundacją w ramach tej wspólnej grupy limitowej innego leku – adefowiru (obecnie grupa limitowa 1051.1).

Rozwiązanie II

W ramach rozwiązania II proponowane jest wygenerowanie oszczędności poprzez częstsze korzystanie pacjentów z leków o cenie hurtowej za DDD niższej od wartości limitu finansowania w grupie limitowej 22.0, *Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych*. Obecnie podstawę limitu w grupie 22.0 stanowi lek Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml (10 amp.-strza 0,6 ml). Zmiana leku stanowiącego podstawę limitu lek Fragmin roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml, najtańszy odpowiednik we wskazanej grupie limitowej, spowoduje oszczędności dla pacjenta, jak i niższe wydatki ponoszone przez płatnika publicznego. Zmiana podstaw limitu w analizowanych grupach limitowych jest możliwa poprzez zwiększenie udziałów w rynku produktu Fragmin, co może nastąpić między innymi poprzez zwiększenie świadomości wśród chorych o możliwości zakupu w aptece tańszego odpowiednika oraz poprzez zwiększenie świadomości wśród lekarzy, którzy produkt ten mogą wskazać na recepcie. Dodatkowo, zmiana podstawy limitu może się odbywać poprzez egzekwowanie obowiązku wydawania chorym w aptece leku najtańszego w aptece, tj. egzekwowania postępowania zgodnie z art. 44. *Ustawy o refundacji*.

Tabela 89. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

	lipiec 2015 – czerwiec 2016	lipiec 2016 – czerwiec 2017	Suma w całym horyzoncie czasowym
Analiza wpływu na budżet			
Wariant prawdopodobny	27 837 747,47	51 422 890,07	79 260 637,55
Analiza racjonalizacyjna			
Rozwiązanie I	-16 392 440,26	-17 379 739,24	-33 772 179,50
Rozwiązanie II	-23 639 677,25	-25 759 433,38	-49 399 110,63
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej	-40 032 117,51	-43 139 172,62	-83 171 290,13
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej u wpływu na system ochrony zdrowia			
Wariant prawdopodobny	-12 194 370,03	8 283 717,45	-3 910 652,58

W wyniku rozpoczęcia refundacji leku Lemtrada oraz stworzenia wspólnej grupy limitowej i zmiany podstawy limitu w grupie limitowej (rozwiązania zaproponowane w niniejszej analizie racjonalizacyjnej) płatnik publiczny zaoszczędzi ok. **3,91 mln PLN** w analizowanym horyzoncie czasowym, w wariancie prawdopodobnym.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 90. Rekomendacje kliniczne

Kraj/region	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polska, PTN 2012	Rekomendacja nie wymienia alemtuzumabu.
Niemcy, MSTCG 2006, 2008	W rekomendacji wymienia się alemtuzumab jako obiecującą opcję terapeutyczną.
Niemcy, AWMF 2012	Autorzy wskazują na konieczność dalszej oceny zastosowania ALM jako opcji terapeutycznej.
Wielka Brytania, NICE 2013	Alemtuzumab zalecany jest do stosowania zgodnie z ChPL.
Wielka Brytania, ABN 2009	Rekomendacja nie wymienia alemtuzumabu.
Dania, IRF 2010	Rekomendacja nie wymienia alemtuzumabu.
Australia, RACGP 2011	Rekomendacja nie wymienia alemtuzumabu.
Kanada, CADTH i CEDAC 2013	Autorzy wskazują na alemtuzumab jako nową opcję terapeutyczną, która pojawi się na rynku.
USA, AAN 2002, 2011	Rekomendacja nie wymienia alemtuzumabu.
Wielka Brytania, NHS England	Rekomendacja nie wymienia alemtuzumabu.
Ameryka Południowa Correale 2014	W rekomendacji wymienia się alemtuzumab jako terapię drugiej generacji, ale na dzień wydania rekomendacji ALM nie był dostępny w Ameryce Łacińskiej.
Hiszpania, CEM-Cat 2011	Rekomendacja nie wymienia alemtuzumabu.
Europa, EMSP 2008	Rekomendacja nie wymienia alemtuzumabu.
USA, NMSS 2007	Rekomendacja nie wymienia alemtuzumabu.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Wyszukiwaniem objęto następujące strony internetowe: PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), HAS (Haute Autorité de Santé), Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care, CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), SMC (Scottish Medical Consortium). Wykorzystano słowa kluczowe: alemtuzumab oraz lemtrada. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.04.2015 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne.

Tabela 91. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC (Szkocja), 2014	alemtuzumab, 12mg, concentrate for solution for infusion (Lemtrada) SMC No. (959/14)	Zalecenia: Alemtuzumab (Lemtrada) zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland. Wnioskowane wskazanie: u dorosłych pacjentów z czynną postacią SM o przebiegu rzutowo-remisyjnym. Uzasadnienie: W 2 badaniach III fazy porównujących alemtuzumab z interferonem beta-1a w grupie pacjentów z RRMS uprzednio nieleczonych (CARE-MS) oraz leczonych (CARE-MS II) stwierdzono istotne statystycznie względne obniżenie odsetka nawrotów odpowiednio o 55% i 49% na korzyść alemtuzumabu. Stwierdzono istotną redukcję ryzyka stałego narastania niepełnosprawności w ciągu 6 mies. na poziomie 42% w badaniu CARE-MS II. W badaniu CARE-MS I ten punkt końcowy nie osiągnął istotności statystycznej.
PBAC (Australia), 2014	ALEMTUZUMAB solution for infusion, 10 mg/ mL; Lemtrada; Genzyme (Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd). Czerwiec 2014: Wniosek o wpisanie na listę alemtuzumabu w leczeniu RRMS Listopad 2014:	Czerwiec 2014 Zalecenia: PBAC rekomenduje wpisanie alemtuzumabu na listę Authority Required Section 100 (Highly Specialised Drugs Program) w leczeniu RRMS. Uzasadnienie: Nie gorsza skuteczność i odmienny profil bezpieczeństwa w porównaniu do fingolimodu i natalizumabu. Listopad 2014

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
	Wniosek o zmianę rekomendacji z czerwca 2014 na podstawie porównania alemtuzumabu z natalizumabem i fingolimodem w oparciu o analizę kosztów-minimalizacji przy uwzględnieniu deklarowanej trwałości dawkowania	<u>Zalecenia:</u> PBAC podtrzymał poprzednią rekomendację odnośnie wpisania alemtuzumabu na listę w leczeniu RRMS. <u>Uzasadnienie:</u> PBAC odrzucił wniosek o zmianę rekomendacji uzasadniając decyzję brakiem nowych informacji odnośnie alemtuzumabu.
NICE (Anglia, Walia), 2014	Alemtuzumab (Lemtrada) w leczeniu RRMS	<u>Zalecenia:</u> Alemtuzumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych chorych z aktywną postacią RRMS. <u>Uzasadnienie:</u> Pozytywne wyniki badań klinicznych

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 92. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Lemtrady w I linii leczenia RRSM - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTN 2012				Rekomendacja nie wymienia alemtuzumabu.
	Niemcy	MSTCG 2006, 2008				W rekomendacji wymienia się alemtuzumab jako obiecującą opcję terapeutyczną.
	Niemcy	AWMF 2012				Autorzy wskazują na konieczność dalszej oceny zastosowania ALM jako opcji terapeutycznej.
	Wielka Brytania	NICE 2013	+			Alemtuzumab zalecany jest do stosowania zgodnie z ChPL.
	Wielka Brytania	ABN 2009				Rekomendacja nie wymienia alemtuzumabu.
	Dania	IRF 2010				Rekomendacja nie wymienia alemtuzumabu.
	Australia	RACGP 2011				Rekomendacja nie wymienia alemtuzumabu.
	Kanada	CADTH i CEDAC 2013				Autorzy wskazują na alemtuzumab jako nową opcję terapeutyczną, która pojawi się na rynku.
	USA	AAN 2002, 2011				Rekomendacja nie wymienia alemtuzumabu.
	Wielka Brytania	NHS England				Rekomendacja nie wymienia alemtuzumabu.
	Ameryka Południowa	Correale 2014				W rekomendacji wymienia się alemtuzumab jako terapię drugiej generacji, ale na dzień wydania rekomendacji ALM nie był dostępny w Ameryce Łacińskiej.
	Hiszpania	CEM-Cat 2011				Rekomendacja nie wymienia alemtuzumabu.
	Europa	EMSP 2008				Rekomendacja nie wymienia alemtuzumabu.
USA	NMSS 2007				Rekomendacja nie wymienia alemtuzumabu.	
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	SMC, 2014	+			Brak wskazania konkretnej linii leczenia
	Australia	PBAC, 2014	+			Brak wskazania konkretnej linii leczenia
	Anglia, Walia	NICE, 2014	+			Brak wskazania konkretnej linii leczenia

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 93. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty dzielenia ryzyka (tak/nie)
Austria	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	brak w obrocie			
Bułgaria	brak w obrocie			
Chorwacja	brak w obrocie			
Cypr	brak w obrocie			
Czechy	brak w obrocie			
Dania	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Estonia	brak w obrocie			
Finlandia	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Francja	brak w obrocie			
Grecja	brak w obrocie			
Hiszpania	brak w obrocie			
Holandia	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	brak w obrocie			
Islandia	brak w obrocie			
Liechtenstein	Genzyme nie prowadzi działań komercyjnych			
Litwa	brak w obrocie			
Luksemburg	tak	100%	Produkt może być przepisywany jedynie przez specjalistę	nie
Łotwa	brak w obrocie			
Malta	brak w obrocie			
Niemcy	tak	100%	Współpłatość pacjentów: 10 EUR za osobodzień w szpitalu; opłata za realizację recepty - 10 EUR.	nie
Norwegia	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Portugalia	brak w obrocie			
Rumunia	nie	0%	Produkt nie jest jeszcze objęty refundacją	nie
Słowacja	brak w obrocie			
Słowenia	nie	0%	Produkt nie jest jeszcze objęty refundacją	nie
Szwajcaria	brak w obrocie			
Szwecja	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Węgry	brak w obrocie			
Wielka Brytania	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	brak w obrocie			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Lemtrada jest finansowana w 9 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest refundowany finansowany w 100%. W żadnym z krajów nie jest stosowany instrument podziału ryzyka. Rozpatrywany lek nie jest finansowany w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹⁵ (w tabeli oznaczone przez pogrubienie).

¹⁵ Kraje o PKB *per capita* +/-15% względem Polski: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia. Informacja na podstawie komunikatu AOTM (<http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830>, 22.10.2014 r.).


11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 94. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Lemtrady w I linii leczenia dorosłych chorych na RRSM.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. Danuta Ryglewicz	<p>Lemtrada jest w chwili obecnej najbardziej skutecznym lekiem zarejestrowanym do leczenia RRSM. W badaniach klinicznych skuteczność Lemtrady oceniono w porównaniu z interferonem beta-1a.</p> <p>Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych wykazały istotne zmniejszenie rocznego ryzyka wskaźnika rzutów na poziomie 55% (CARE MS I) oraz 49% (CARE MS II). Natomiast w badaniu CAMMS223 roczna redukcja rzutów wynosiła 74%, a prawdopodobieństwo postępu niewydolności ruchowej zmalało o 71%.</p> <p>Profil bezpieczeństwa i działań niepożądanych jest znany i w oparciu o ich występowanie określono ścisłe zasady monitorowania chorych.</p>	<p>Poza ewentualnymi finansowymi ograniczeniami nie ma żadnych merytorycznych powodów, żeby proponowana procedura nie był objęta refundacją.</p>	<p>Lemtrada powinna być refundowana u chorych z wysoko aktywną postacią RRSM.</p> <p>Jest to lek skuteczny, który wykazuje silne działanie przeciwzapalne (znaczna redukcja wznowy procesu chorobowego oceniana poprzez spadek liczby rzutów oraz występowanie ognisk GD+).</p>

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Przedstawiciel organizacji	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Potwierdzona skuteczność alemtuzumabu względem interferonu beta-1a w leczeniu RRSM w badaniach CARE MS I i CARE MS II</p>	Brak	<p>Innowacyjny lek</p> <p>Ważne uzupełnienie obecnych w refundacji terapii interferonem, octanem glatirameru, fingolimodem i natalizumabem</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab), 12 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., kod EAN 5909991088156 we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym został przekazany do AOTMiT dnia 16 marca 2015 r. pismem znak MZ-PLA-4610-444(6)/KK/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015, poz. 345).

W ramach zlecenia, Minister zwrócił się do również Agencji z prośbą o szczegółowe przeanalizowanie zasadności utrzymania zapisów punktu 3. Programu lekowego, tj. Punktowego systemu kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego:

- w zakresie dotyczącym czasu trwania choroby pacjentów kwalifikowanych do leczenia, tj. podpunkt 1)
- stanu neurologicznego w okresie międzyrzutowym (w skali EDSS) pacjentów kwalifikowanych do leczenia, tj. podpunkt 3),

biorąc pod uwagę kryteria kwalifikacji oraz wyniki badań klinicznych dla leku Lemtrada przedstawione przez wnioskodawcę.

Dotychczas alemtuzumab był oceniany w Agencji jeden raz, jednak w innym niż analizowane wskazaniu tj. leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Powszechnie uważa się, że SM jest chorobą demielinizacyjną o charakterze autoimmunologicznym, gdzie mielina stanowi pierwotny cel agresji nieprawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego gospodarza. Na początku choroby najczęstsza jest postać z rzutami i remisjami, która przechodzi w postać wtórnie postępującą. Ponieważ choroba ma charakter przewlekły i postępujący oraz dotyczy młodych ludzi, powodowana nią niesprawność stanowi duży problem społeczny.

Opieka nad chorym na SM jest złożona i często wymaga współpracy neurologa z innymi specjalistami. Nie jest znane leczenie przyczynowe. Terapia obejmuje:

- leczenie objawowe, łagodzące objawy choroby;
- leczenie rzutów choroby, łagodzące ich następstwa;
- leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby.

W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery najbardziej charakterystyczne postacie choroby. Kryterium dla tego podziału stanowi charakter występujących objawów klinicznych i przebieg narastania deficytu neurologicznego.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wskazał: interferon beta 1a, interferon beta 1b i octan glatirameru, wybór uznano za zasadny.

Analiza skuteczności alemtuzumabu

W analizie wnioskodawcy alemtuzumab został porównany do refundowanego komparatora IFN beta 1a. Dokonano syntezy ilościowej wyników.

Wg odnalezionych przez wnioskodawcę wyników badań, terapia ALM jest skuteczniejsza niż terapia IFN beta 1a w zakresie szeregu istotnych klinicznie punktów końcowych. W analizie aktywności choroby, czyli częstości rzutów i stałego narastania niepełnosprawności wykazano istotną przewagę ALM nad IFN beta 1a po 24 i po 36 miesiącach. Zastosowanie ALM skutkowało mniejszą redukcją frakcji mięszu mózgu w porównaniu z IFN beta 1a. W grupie stosującej ALM obserwowano mniej nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w porównaniu z IFN beta 1a, siła interwencji jest jednak niska.

W zakresie zmiany widzenia w niskim kontraście czas do utrwalonego pogorszenia wrażliwości na kontrast o 0,15 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 3 miesiące) wykazano przewagę ALM.

Nie zaobserwowano jednak, by ALM istotnie skuteczniej niż IFN beta 1a zmniejszał niepełnosprawność w czasie 24 miesięcy. Istotna klinicznie zmiana w skali EDSS wynosi co najmniej 1,0, różnice średnich między grupami nie przekraczały jednak tej wartości. Nie stwierdzono różnic w skuteczności ALM i IFN beta 1a w redukcji aktywności choroby ocenianej w skali MSFC. Redukcja ognisk demielinizacyjnych była porównywalna w obydwu ocenianych grupach. W zakresie zmiany widzenia w niskim kontraście czas do utrwalonego pogorszenia wrażliwości na kontrast o 0,15 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 6 miesiące) i o 0,30 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 3 i 6 miesięcy) nie wykazano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami.

Analiza bezpieczeństwa alemtuzumabu

Wg odnalezionych przez wnioskodawcę wyników badań, terapia ALM jest mniej bezpieczna niż terapia IFN beta 1a w zakresie szeregu punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa. W grupie przyjmującej ALM obserwowano istotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych innych niż rzuty SM, infekcji ogółem we wszystkich okresach obserwacji, zaburzeń układu immunologicznego ogółem oraz reakcji w miejscu podania. U osób przyjmujących alemtuzumab obserwowano również istotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych związanych z tarczycą ogółem we wszystkich okresach obserwacji. W obserwacji 24 miesięcznej odnotowano dwa przypadki nowotworu złośliwego tarczycy.

Według ChPL dla leku Lemtrada u pacjentów przyjmujących alemtuzumab **bardzo często ($\geq 1/10$)** występowały: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, limfopenia, leukopenia, ból głowy*, zacerwienie*, nudności*, pokrzywka*, wysypka*, świąd*, gorączka*, zmęczenie*, **często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)** występowały: zakażenia dolnych dróg oddechowych, półpasiec, zapalenie żołądka i jelit, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej, kandydoza sromu i pochwy, grypa, zapalenie ucha, limfadenopatia, zespół uwolnienia cytokin, choroba Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, niedoczynność tarczycy, wole, dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych, bezsenność*, lęk, nawrót stwardnienia rozsianego, zawroty głowy*, niedoczulica, parestezja, drżenie, zaburzenia smaku*, niewyraźne widzenie, zawroty głowy, częstoskurcz*, rzadkoskurcz, kołatanie serca, niedociśnienie*, nadciśnienie, duszność*, kaszel, krwawienie z nosa, ból jamy ustnej i gardła, ból brzucha, wymioty, biegunka, niestrawność*, zapalenie jamy ustnej, uogólniona wysypka*, rumień, wybroczyny, łysienie, nadmierna potliwość, trądzik, ból mięśni, osłabienie mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, skurcze mięśni, ból szyi, białkomocz, krwimocz, obfite krwawienia miesiączkowe, nieregularne krwawienia miesiączkowe, dyskomfort w klatce piersiowej*, dreszcze*, ból*, obrzęk obwodowy, astenia, choroba grypopodobna, złe samopoczucie, ból w miejscu infuzji, stłuczenia.

* działania niepożądane zgłoszone jako reakcje związane z infuzją. Do tych reakcji należą również migotanie przedsionków i reakcja anafilaktyczna występujące z częstością poniżej 0,5% wartości odcięcia dla powiązanych zdarzeń.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności stosowania w Polsce alemtuzumabu (Lemtrada) w porównaniu z interferonem beta-1a s.c., w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym, w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W analizie wnioskodawcy, niezależnie od perspektywy, leczenie z wykorzystaniem Lemtrady jest strategią dominująca, tj. lepszą i tańszą. Przy wartości efektów zdrowotnych i kosztów oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Lemtrada wynosi 57 775,61 PLN z perspektywy NFZ, 58 246,14 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz 60 763,09 PLN z perspektywy społecznej. Wyniki należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [redacted] PLN. W jednokierunkowej analizie wrażliwości zmiana wniosków następuje po zmianie niektórych parametrów związanych z niepełnosprawnością pacjentów w skali EDSS, zmianie horyzontu czasowego oraz długości leczenia lekiem Rebif. W analizie probabilistycznej w około 80% symulacji Lemtrada jest leczeniem dominującym, tj. lepszym i tańszym. Wyniki są niezależne od przyjętej perspektywy.

Wnioskodawca oszacował cenę opakowania leku Rebif 12 x 0,5 ml (interferon beta-1a s.c.) na 4205,24 PLN (cena hurtowa brutto) na podstawie obwieszczenie Ministra Zdrowia. Analiza komunikatu DGL NFZ wskazuje na znacznie niższą średnią cenę, po której wnioskodawcy nabywają preparat Rebif w wysokości 2 602,98 PLN. Niższą cenę komparatora uwzględniono w obliczeniach własnych.

ICUR z perspektywy NFZ wynosi 12 154 PLN/QALYG. Wynik należy porównać z aktualnie obowiązującym progiem opłacalności w wysokości 119 577 PLN/QALYG. W jednokierunkowej analizie wrażliwości zmiana wniosków następuje przy braku dyskontowania, po zmianie niektórych parametrów związanych z niepełnosprawnością pacjentów w skali EDSS oraz uwzględniania danych z badania Siger 2011 (szybsza progresja choroby po zaprzestaniu leczenia interferonem). Należy zwrócić uwagę, że w 5 scenariuszach Lemtrada jest interwencją zdominowaną, tj. jednocześnie gorszą i droższą. W analizie probabilistycznej w około 45% symulacji Lemtrada jest leczeniem lepszym i droższym, a otrzymany ICUR jest poniżej przyjętego progu użyteczności kosztowej. W 22% symulacji Lemtrada jest leczeniem zdominowanym, co może wskazywać na niestabilność otrzymanych wyników.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją leku Lemtrada (alemtuzumab) w linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego.

W analizie uwzględniono finansowanie Lemtrady w nowej, oddzielnej grupie limitowej.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego i pacjenta) oraz z perspektywy społecznej. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 lipca 2015 do 30 czerwca 2017 roku, w tym okres od 1 lipca 2015 do 30 czerwca 2016 określony w analizie jako I rok oraz okres od 1 lipca 2016 do 30 czerwca 2017 określony w analizie jako II rok.

Między perspektywami występują znaczące różnice między wysokością całkowitych różniących kosztów, jednak różnice między wydatkami inkrementalnymi choć występują, to są minimalne. W przypadku inkrementalnych wydatków związanych z refundacją Lemtrada wyniki są ściśle takie same dla wszystkich perspektyw (całość kosztu pokrywa płatnik publiczny).

Łączne inkrementalne wydatki we wszystkich 3 perspektywach związane z leczeniem populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (min.; maks.) o 27,60 mln PLN (25,42mln PLN; 29,78 mln PLN) w I roku i o 50,96 mln PLN (46,94 mln PLN; 54,99 mln PLN) w II roku.

Inkrementalne wydatki we wszystkich 3 perspektywach związane z refundacją ceny leku Lemtrada w populacji docelowej wyniosą w wariancie prawdopodobnym (min.; maks.) 32,97 mln PLN (30,37 mln PLN; 35,58 mln PLN) w I roku i 63,75 mln PLN (58,71 mln PLN; 68,78 mln PLN) w II roku.

Obliczenia własne wykonane przez analityka Agencji wykazały, iż, łączne wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (min.; maks.) o 28,03 mln PLN (25,82 mln PLN; 30,25 mln PLN) w 1. roku i o 51,98 mln PLN (47,87 mln PLN; 56,08 mln PLN) w 2. roku, tj. są nieznacznie wyższe od tych przedstawionych przez wnioskodawcę (o 1,53% w 1. roku oraz o 1,96% w 2. roku refundacji).

Uwagi do zapisów programu lekowego

W ramach zlecenia, Minister zwrócił się do również Agencji z prośbą o szczegółowe przeanalizowanie zasadności utrzymania zapisów punktu 3. Programu lekowego, tj. Punktowego systemu kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego:

- w zakresie dotyczącym czasu trwania choroby pacjentów kwalifikowanych do leczenia, tj. podpunkt 1)
- stanu neurologicznego w okresie międzyrzutowym (w skali EDSS) pacjentów kwalifikowanych do leczenia, tj. podpunkt 3)

biorąc pod uwagę kryteria kwalifikacji oraz wyniki badań klinicznych dla leku Lemtrada przedstawione przez wnioskodawcę.

Kryteria włączenia obejmujące czas trwania choroby i wynik w skali EDSS we włączonych do analizy wnioskodawcy badaniach klinicznych obejmowały:

- w badaniu CAMMS223:
 - pojawienie się objawów choroby nie wcześniej niż 36 miesięcy przed włączeniem do badania;
 - wyniki w skali EDSS ≤ 3 ;
 - czas trwania choroby ≤ 3 lata
- w badaniu CARE MS I:
 - czas trwania choroby ≤ 5 lat;
 - wyniki w skali EDSS ≤ 3

W badaniu CAMMS223, charakterystyka wyjściowa pacjentów w grupie alemtuzumabu (dawka 12 mg/dz) kształtowała się następująco:

- pod względem oceny w skali EDSS: średnia 1,9 pkt. (+/- 0,74), mediana 2,0 (zakres: 0,0-3,0)
- pod względem czasu od momentu wystąpienia pierwszego rzutu choroby: mediana 1,3 roku (zakres: 0,1-3,5)

W badaniu CARE MS I charakterystyka wyjściowa pacjentów kształtowała się następująco:

- pod względem oceny w skali EDSS: średnia 2,0 pkt. (+/- 0,8),
- pod względem czasu od momentu wystąpienia pierwszego rzutu choroby: mediana 1,7 roku (zakres: 0,1-5,2), natomiast średnia 2,1 lat (+/- 1,4).

Jedynie w badaniu CAMMS223 zaprezentowano wyniki w podziale na subpopulacje pod kątem wyjściowej wartości w skali EDSS (podgrupa EDSS <2 pkt. oraz podgrupa EDSS ≥2 pkt.) oraz pod względem czasu trwania choroby (podgrupa <1,3 roku oraz podgrupa ≥1,3 roku), jednak różnice te (po uwzględnieniu poprawki Bonferroni'ego) okazały się nieistotne statystycznie.

Uwagi Konsultanta Krajowego ds. neurologii do treści Programu Lekowego:

- W kryteriach kwalifikacji pkt 4) przyjęto zasady kwalifikacji jak dla produktów leczniczych interferony beta.
- Dla alemtuzumabu kryteria kwalifikacji jako I-szej linii leczenia powinny być takie same jak dla natalizumabu, czyli w pkt. 4 co najmniej 2 rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt.) oraz zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego: więcej niż jedna nowa zmiana GD+ lub więcej niż 2 nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian) i co najmniej 2 nowe ogniska GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 15 rekomendacji klinicznych w tym jedynie 1 rekomendacja była pozytywna (NICE 2013). W innych przypadkach alemtuzumab był opisywany jako obiecująca terapia, której rekomendowanie wymaga dokładniejszej analizy.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne odnośnie leczenia stwardnienia rozsianego o przebiegu rzutowo-remisyjnym alemtuzumabem (Lemtrada). Wydano je w 2014 roku i wszystkie były pozytywne. W odnalezionych rekomendacjach NICE, SMC i PBAC brak jest jasnego wskazania konkretnej linii leczenia.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Analiza kliniczna

- AAN 2002, 2011** American Academy of Neurology, Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines, *Neurology* 2002, 58: 169-178
- ABN 2009** Association of British Neurologists: Revised (2009) Association of British Neurologists' guidelines for prescribing in multiple sclerosis. November 2009
- AWMF 2012** DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2012-08.pdf
- CADTH i CEDAC 2013** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, 2013, CADTH Therapeutic Review Vol.1:(2c), 1-22
- CEM-Cat 2011** Centre d'esclerosi múltiple de Catalunya, Rio J., Comabella M., Montalban X., *Multiple sclerosis: current treatment algorithms*, 2011
- Cohen 2012** Cohen J.A., Coles A.J., Arnold D.L. i in., *Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial*, *The Lancet* 2012, 380 (9856): 1819-1828
- Coles 2008** Coles A.J., Compston D.A.S., Selmaj K.W. i in., *Alemtuzumab vs. interferon beta 1a in early multiple sclerosis*, *New England Journal of Medicine* 2008, 359 (17): 1786-1801
- Coles 2011** Coles A.J., Fox E., Vladic A. i in., *Alemtuzumab versus interferon beta 1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: Post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes*, *The Lancet Neurology* 2011, 10 (4): 338-348
- Coles 2012** Coles A.J., Fox E., Vladic A. i in., *Alemtuzumab more effective than interferon beta 1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial*, *Neurology* 2012, 78 (14): 1069-1078
- Correale 2014** Correale J., Abad P., Alvarenga R., Alves-Leon S., Armas E., Barahona J., Buzó R., Corona T., Cristiano E., Gracia F., Bonitto J.G., Macías M.A., Soto A., Vizcarra D., Freedman M.S., 2014. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin America: practical recommendations for treatment optimization. *J. Neurol. Sci.* 339, 196-206. doi:10.1016/j.jns.2014.02.017
- Daniels 2014** Daniels G.H., Vladic A., Brinar V. i in., *Alemtuzumab-Related Thyroid Dysfunction in a Phase 2 Trial of Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, *Clin Endocrinol Metab* 2014, 99: 80- 89
- EMSP 2008** European Multiple Sclerosis Platform, *Basic and escalating immunomodulatory treatments in Multiple Sclerosis. Current therapeutic recommendations. Consensus Paper*, 2008, 1-35
- Graves 2013** Graves J., Galetta S.L., Margolin D.H., I in., *Alemtuzumab improves contrast sensitivity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*, *Multiple Sclerosis Journal* 2013, 19(10) 1302-1309
- IRF 2010** Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose
www.irf.dk/dk/publikationer/rational_farmakoterapi/maanedstidning/2010/sygdomsmodificerende_behandling_af_multipel_sklerose.htm
- MSTCG 2006** Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and Escalating Immunomodulatory Treatments in Multiple Sclerosis. Current therapeutic recommendations. Consensus paper. EMSP - European MS Platform December 2003 - revised in 2005 - update in process in 2008.
- MSTCG 2008** Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *J Neurol* (2008) 255:1449-1463
- NHS England** National Health Service Commissioning Board, *Clinical Commissioning Policy: Disease Modifying Therapies for Patients with Multiple Sclerosis (MS)*, <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/10/d04-p-b.pdf>
- NICE 2013** National Institute for Health and Clinical Excellence, *Multiple sclerosis Management of multiple sclerosis in primary and secondary care*. Clinical Guideline 8, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg008guidance.pdf>, November 2003
- NMSS 2007** National Clinical Advisory Board of the National Multiple Sclerosis Society, *Disease Management Consensus Statement. Treatment Recommendation for Physicians*, National Multiple Sclerosis Society, 2007, 1-8
- Polska, PTN 2012** Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012, 8, 2: 76-83.
- RACGP 2011** Multiple sclerosis. Diagnosis, management and prognosis
<http://www.racgp.org.au/download/documents/AFP/2011/December/201112tsang.pdf>

Analiza ekonomiczna

- Bell 2007** Bell C., Graham J., Earnshaw S. i in., *Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data*, *J Manag Care Pharm* 2007; 13(3): 245-61
- Celestin 2014** Celestin C., Cutter G.R., Coles A.J. I in., *Cost-effectiveness of alemtuzumab vs subcutaneous interferon beta-1a for treatment of active relapsing-remitting multiple sclerosis: payer perspective*,
http://www.professionalabstracts.com/msboston2014/planner/index.php?go=abstract&action=abstract_show&absno=1788& (data dostępu: 2015.05.20)
- Cohen 2012** Cohen J.A., Coles A.J., Arnold D.L. i in., *Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial*, *The Lancet* 2012, 380 (9856): 1819-1828
- Coles 2008** Coles A.J., Compston D.A.S., Selmaj K.W. i in., *Alemtuzumab vs. interferon beta 1a in early multiple sclerosis*, *New England Journal of Medicine* 2008, 359 (17): 1786-1801
- Coles 2011 appx** Coles A.J., Fox E., Vladic A. i in., *Alemtuzumab versus interferon beta 1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: Post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes*, *The Lancet Neurology* 2011, 10 (4): 338-348

Coles 2012 appx	Coles A.J., Fox E., Vladic A. i in., <i>Alemtuzumab more effective than interferon beta 1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial</i> , <i>Neurology</i> 2012, 78 (14): 1069-1078
Ebers 2010	Ebers G.C., Traboulsee A., Li D. i in., <i>Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial</i> , <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2010 Aug;81(8):907-12
Kohn 2013	Kohn Ch. G., Costales V., Coleman C. I. i in., <i>Cost-Effectiveness of Alemtuzumab for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> , https://cmscactrims.confex.com/cmscactrims/2013/webprogram/Paper1810.html (data dostępu: 2014.01.08)
Siger 2011	Siger M., Durko A., Nicpan A. i in., <i>Discontinuation of interferon beta therapy in multiple sclerosis patients with high pre-treatment disease activity leads to prompt return to previous disease activity</i> , <i>J Neurol Sciences</i> 303 (2011) 50-52
Putzki 2009	Putzki N., Fischer J., Gottwald K., i in., <i>Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis</i> , <i>Eur J Neurol</i> . 2009 Jun;16(6):713-20
Analiza wpływu na budżet	
Ebers 2010	Ebers G.C., Traboulsee A., Li D. i in., <i>Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial</i> , <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2010 Aug;81(8):907-12
GUS 2013	GUS, <i>Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej 2013</i>
Mirowska Guzel, Członkowska 2007	Mirowska Guzel D., Członkowska A., <i>Stwardnienie rozsiane – nie zawsze ciężka choroba</i> , <i>Terapia</i> 2007, 189: 46-9
MSIF	Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozsianego http://www.atlasofms.org/query.aspx
NPLChSR	Ministerstwo Zdrowia, <i>Narodowy Program Leczenia Chorych ze stwardnieniem rozsianym na lata 2006-2008</i> , http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf (dostęp 11.02.2014)
NFZ 2013	Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2013) oraz Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2013) http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6505.html (dostęp 19.05.2015)
NFZ 2014	Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - grudzień 2014) http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-grudzien-2014-r-6644.html (dostęp 18.05.2015)
Potemkowski 2009	Potemkowski A., <i>Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce - ocena epidemiologiczna</i> , <i>Aktualn Neurol</i> 2009, 9 (2), p. 91-97

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Lemtrada[®] (alemtuzumab) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. Wersja 1.1. Warszawa, 10 września 2014 r.
- Zal. 2. [REDACTED] Lemtrada[®] (alemtuzumab) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym – analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. Warszawa, 27 kwietnia 2015 r.
- Zal. 3. [REDACTED] Lemtrada[®] (alemtuzumab) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.2. Warszawa, 27 kwietnia 2015 r.
- Zal. 4. [REDACTED] Lemtrada[®] (alemtuzumab) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym – analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.2. Warszawa, 27 kwietnia 2015 r.